



Facultad de Ciencias

Departamento de Química Orgánica

**El Grupo Sulfinilo como Inductor de
Quiralidad en Interruptores Moleculares:
Síntesis y Propiedades Fotocrómicas de
Sulfinil Azobencenos.**

IRENE NÚÑEZ GONZÁLEZ

Directoras:

Catedrática M^a del Carmen Carreño García.

Prof. María Ribagorda Lobera.

30 de Noviembre de 2012

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS 1

1.1 AZOBENCENOS 1

1.2 MOVIMIENTOS MOLECULARES CONTROLADOS 4

1.3 AZOBENCENOS: APLICACIONES COMO INTERRUPTORES MOLECULARES 8

1.4 ANTECEDENTES DEL GRUPO INVESTIGADOR 11

1.5 OBJETIVOS 19

1.5.1.- Síntesis de sulfinilazobencenos a partir de 2-(*p*-tolilsulfinil)-*p*-quinona y sus bisacetales 20

1.5.2.- Propiedades fotocromáticas de sulfinil azocompuestos enantiopuros 21

2. SÍNTESIS DE AZOBENCENOS 23

2.1- ANTECEDENTES: SÍNTESIS DE AZOBENCENOS 23

2.2- ANTECEDENTES DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN 44

2.3- RESULTADOS 48

2.3.1- SÍNTESIS DE 3 y 2-*p*-TOLILSULFINILAZOCOMPUESTOS ENANTIOPUROS 48

2.3.1.1- Síntesis de (*S*)-3-*p*-tolilsulfinilazocompuestos 48

2.3.1.2- Síntesis de (*S*)-2-*p*-tolilsulfinilazocompuestos 54

2.4 SÍNTESIS DE AZOBENCENOS A PARTIR DE *p*-BENZOQUINONA Y ARILHIDRACINAS 59

2.4.1- SÍNTESIS DE 3,6-DIHIDROXI-2-*p*-TOLILSULFINILAZOBENCENOS 59

2.4.1- SÍNTESIS DE 3,6-DIMETOXI-2-*p*-TOLILSULFINILAZOBENCENOS 71

3. PROPIEDADES FOTOCRÓMICAS DE LOS AZOBENCENOS 85

3.1 INTRODUCCIÓN: ESPECTROSCOPÍA DE ABSORCIÓN UV-vis Y DICROÍSMO CIRCULAR 85

3.2 INTERRUPTORES MOLECULARES: AZOBENCENOS 91

3.2.1- FOTOISOMERIZACIÓN DE AZOBENCENOS: MOVIMIENTO MOLECULAR 93

3.3 PROPIEDADES FOTOCRÓMICAS DE SULFINIL AZOBENCENOS ENANTIOPUROS 110

3.3.1- FOTOISOMERIZACIÓN DE 4-METOXI-AZOBENCENOS 2 y 3 *p*-TOLILSULFINIL SUSTITUIDOS 108

3.3.2- FOTOISOMERIZACIÓN DE (S(S)) -2-(*p*-TOLILSULFINIL) AZOBENZENOS-3,6-DIHIDROXI Y 3,6-DIMETOXI-SUSTITUIDOS 142

3.3.3-ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE LOS AZOBENCENOS 54d, 64d y 74e COMO AGENTES DE DOPAJE EN CRISTALES LÍQUIDOS 160

4. CONCLUSIONES 163

5. PARTE EXPERIMENTAL 167

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

En esta tesis doctoral se han empleado las abreviaturas y acrónimos recomendadas en “*Guidelines for Authors*” (*J. Org. Chem.* **2007**, 72(1), 23A-24A).

También se han empleado las indicadas a continuación:

A	Amperios
Bibl.	Bibliografía
DC	Dicroísmo Circular
ee	Exceso enantiomético
EM	Espectroscopía de masas
EMAR	Espectroscopía de masas de alta resolución
equiv	Equivalentes
IE	Impacto electrónico
MAD	Bis-(2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilfenoxi)metilaluminio
P.f.	Punto de fusión
rdto.	Rendimiento
t.a.	Temperatura ambiente
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
Tol/p.Tol	<i>p</i> -Tolilo
V	Voltios

1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

1.1 AZOBENCENOS

Los azobencenos son un grupo de compuestos capaces de absorber energía de forma rápida para dar lugar a un movimiento molecular, la isomerización *cis-trans*, que está siendo cada vez más estudiado. La molécula más sencilla de azobenceno, dos grupos fenilo unidos a través de un enlace azo (N=N), fue descubierta en 1834 por el químico alemán Eilhard Mitscherlich que las describió como unas pequeñas láminas cristalinas de color amarillento-rojizo. Su amplia gama de colores hizo posible su aplicación en la industria de los denominados colorantes FD&C [de las siglas inglesas comida (food), medicamentos (drug) y cosméticos (cosmetics)].^{1,2} Actualmente los colorantes azoicos representan el 60-70% de la producción industrial de colorantes. Pero el interés de los azobencenos no se circunscribe sólo a su uso como colorantes. En 1921 el químico alemán Arthur R. Hantzsch determinó que el azobenceno poseía dos isómeros estructurales, que denominó *sin-* y *anti-*, actualmente *E (trans)* y *Z (cis)*. Más tarde, en 1937 G. S. Hartley³ publicó en *Nature* la influencia de la luz sobre la configuración del doble enlace -N=N- de los azobencenos. El fotocromismo, nombre con el que se conoce este proceso, se define como una transformación reversible de una sustancia química entre dos formas que tienen diferente espectro de absorción. Esta transformación se produce como consecuencia de un estímulo externo que es la irradiación con luz. Cuando una solución de azobenceno se expone a una luz de una determinada longitud de onda se inicia el proceso de foto-isomerización *E*→*Z*. El isómero *trans (E)* es ~14 Kcal mol⁻¹ (0.6 eV) más estable que el isómero *cis (Z)*. La barrera de energía que supone este proceso de isomerización es del orden de ~23 Kcal mol⁻¹ (1.0 eV) de forma que en la oscuridad y a temperatura ambiente, el isómero predominante es el *trans*,⁴ que es estable. Cuando el azobenceno se expone a una luz de una determinada longitud de onda se inicia el proceso de foto-isomerización *trans*→*cis*, que lleva implícito un cambio notable de sus propiedades físicas, fundamentalmente, la geometría molecular, el momento dipolar o el espectro de absorción.^{5,6} El isómero *trans* es prácticamente plano

¹ a) P. F. Gordon, P. Gregory en *Organic Chemistry in Colour*, Ed.: Springer: NY, **1983**, 95. b) H. Zollinger en *Color Chemistry: Syntheses, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments*; Ed.: VCH: Weinheim, **1987**, 85.

² a) H. Zollinger, en *Azo and Diazo Chemistry*, Interscience; Ed.: New York, **1961**. b) K. Hunger, en *Industrial Dyes: Chemistry, Properties and Applications*, Ed.: Wiley-VCH, **2003**, 14.

³ G. S. Hartley, *Nature* **1937**, *140*, 281-282.

⁴ E. V. Brown, G. R. Grunneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 621-627.

⁵ a) H. Rau en *Photocromism, Molecules and Systems*; Ed.: H. Dürr, H. Bounas-Laurent, Elsevier: Amsterdam, **1990**, 165. b) H. Sugimoto, en *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*; Eds.: W. M. Horspool, P. S. Song, CRC Press: Boca Raton, FL, USA, **1995**, 824.

($\mu \sim 0$), mientras que el isómero *cis* adopta una geometría angular, en la que uno de los anillos se dispone fuera del plano del doble enlace $\text{N}=\text{N}$ para evitar repulsiones estéricas, enfrentando una de las nubes π de un anillo aromático al otro. Como consecuencia, el isómero resultante de la fotoisomerización (*cis*) presenta un dipolo con un valor de momento dipolar de $\mu \sim 3.0 \text{ D}$.⁷ Esta disposición de los anillos aromáticos se refleja también en diferencias apreciables en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN). Las señales correspondientes al isómero *cis* sufren un apantallamiento significativo que es debido al efecto anisotrópico de la nube π de los anillos aromáticos, que determina la aparición de señales a campo más alto que las señales correspondientes del isómero *trans*. En el proceso de isomerización la distancia entre las posiciones más distantes de los anillos aromáticos disminuye desde 9.0 \AA (*trans*) hasta 5.5 \AA (*cis*) (**Figura 1.1.1**).⁸

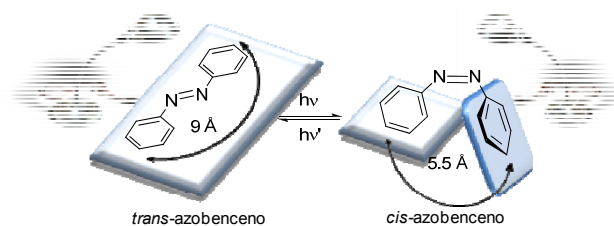


Figura 1.1.1

El espectro de UV de los azobencenos también es ligeramente diferente en cada uno de los isómeros. Ambos presentan dos bandas de absorción características, correspondientes a las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$. La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ se encuentra generalmente en la región de UV-cercano (entre 300nm y 400nm) y es también común a sistemas carbonados conjugados referibles, como el estilbena (**Figura 1.1.2**).⁹ La transición electrónica denominada $n \rightarrow \pi^*$ se suele situar en la región del visible, y se debe a la presencia del par de electrones sin compartir de los átomos de nitrógeno.¹⁰ Esta segunda transición electrónica hace que los azobencenos tengan un proceso dinámico de fotoisomerización diferente a los sistemas carbonados.

⁶ Imágenes de microscopia de efecto túnel (STM): a) K. Morgenstern, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 4, 213-223. b) J. Henzl, M. Mehlhorn, H. Gawronski, K. H. Rieder, K. Morgenstern, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 45, 603-606. c) B. Y. Choi, S. J. Kahng, S. Kim, H. Kim, H. W. Kim, *Phys. Rev. Lett.* **2006**, 96, 156106.

⁷ G. S. Kumar, D. C. Neckers, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1915-1925.

⁸ H. Koshima, N. Ojima, H. Uchimoto *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6890-6891.

⁹ R. J. Sension, S. T. Repinec, A. Z. Szarka, R. M. Hochstrasser, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 6291-6315.

El proceso de isomerización $E \rightarrow Z$ suele ir también acompañado de un cambio de color a tonalidades más intensas. Los espectros de absorción de los isómeros E (*trans*) y Z (*cis*) se diferencian fundamentalmente en los siguientes aspectos:¹¹

- Isómero *trans* (E): en este isómero la banda de absorción correspondiente a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ suele ser muy intensa, con un coeficiente de extinción molar¹² (ϵ) en torno a $2-3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, mientras que la segunda banda ($n \rightarrow \pi^*$) aparece mucho más débil ($\epsilon \sim 400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), debido a que esta transición en el isómero *trans* no está permitida por las reglas de simetría (**Figura 1.1.2**, línea azul).

- Isómero *cis* (Z): la banda $\pi \rightarrow \pi^*$ se desplaza a longitudes de onda más cortas (efecto hipsocrómico) en comparación con el isómero *trans*, disminuyendo notablemente en intensidad ($\epsilon \sim 7-10 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Por otro lado, la transición electrónica $n \rightarrow \pi^*$ (380-520 nm) en el isómero *cis* está permitida, lo que se traduce en un aumento de su intensidad ($\epsilon \sim 1500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) con respecto al isómero *trans* (**Figura 1.1.2**, línea rosa).

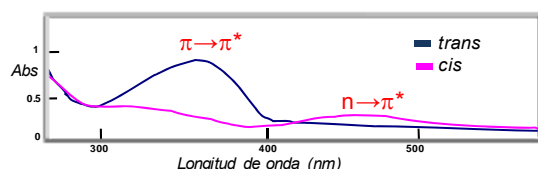


Figura 1.1.2

Las diferencias que se observan entre ambos isómeros tanto en ^1H -RMN como en UV permiten detectar la interconversión fotoquímica que tiene lugar al irradiar el azobenceno con una luz de una determinada longitud de onda (λ) así como evaluar las diferentes proporciones de los isómeros *cis* y *trans* en los estados fotoestacionarios (PSS) *cis* y *trans*. La longitud de onda que provoca la excitación depende de la naturaleza de los sustituyentes de los grupos arilo, aunque en la mayoría de los casos, la isomerización *trans* \rightarrow *cis* se promueve irradiando a longitudes de onda entre 320 y 380 nm, mientras que con exposiciones a $\lambda \sim 400-450 \text{ nm}$ se favorece la fotoisomerización inversa *cis* \rightarrow *trans*. Esta reversión también puede tener lugar en condiciones térmicas. Generalmente las dos

¹⁰ T. Nägele, R. Hoche, W. Zinth, J. Wachtveitl, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 272, 489-495.

¹¹ N. Tamai, H. Miyasaka, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1875-1890.

¹² Capacidad que tiene una sustancia de absorber la radiación electromagnética a cada longitud de onda, $\epsilon = A / c \cdot l$ donde A = Absorbancia, c = concentración molar del soluto y l = longitud de la cubeta (habitualmente 1 cm).

conversiones fotoquímicas se dan en una escala de tiempo de picosegundos, mientras que la relajación térmica del isómero *cis* al isómero *trans* es mucho más lenta (del orden de segundos u horas), en la oscuridad

Cuando los azobencenos forman parte de moléculas quirales, además de los métodos convencionales también se pueden emplear técnicas quirópticas, tales como medidas de la rotación óptica específica $[\alpha]$, técnicas cromatográficas quirales como HPLC utilizando columnas quirales o medidas de Dicroísmo Circular (DC) para evaluar y cuantificar el proceso de fotoisomerización.

Todas estas propiedades de los azocompuestos determinan que sus estructuras se encuentren entre los mejores candidatos para el diseño y desarrollo de dispositivos moleculares que se pueden mover de forma controlada y reversible gracias a un estímulo, la luz, que no daña su estructura molecular.

1.2 MOVIMIENTOS MOLECULARES CONTROLADOS.

Los movimientos moleculares controlados vienen siendo objeto de estudio en numerosos grupos de investigación debido a la importancia que tienen tanto en procesos biológicos como en el diseño de nuevos materiales con propiedades definidas.

En los procesos biológicos, un ejemplo especialmente significativo del movimiento molecular se da en las denominadas “proteínas motores” que son proteínas citoplasmáticas de tipo kinesinas o miosinas encargadas de transportar diferentes sustratos en el interior de la célula. Estas proteínas logran desplazarse “andando” a través de microtúbulos o filamentos de actina. El origen de este movimiento se encuentra en un cambio conformacional en el dominio de la cabeza de la proteína. Este cambio conformacional se produce como consecuencia de un estímulo externo, en este caso la interacción con una molécula de ATP, que posteriormente se amplifica hasta un movimiento mecánico.

Estos procesos biológicos dinámicos tan fascinantes y sumamente complejos, han sido y continúan siendo fuente de inspiración para el diseño de los denominados *motores moleculares artificiales*.^{13,14,15} El control del movimiento a nivel molecular no sólo tiene

¹³ K. E. Drexler en *Nanosystems: Molecular Machinery, Manufacturing and Computation*; Ed.: Wiley: New York, **1992**.

¹⁴ E. M. Pérez, *An. Quím.* **2006**, *102*, 5-12.

¹⁵ a) B. L. Feringa, en *Molecular Switches*; Ed.: Wiley-VCH GmbH: Weinheim, Germany, **2001**. b) *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1685-1890 (volumen monográfico). c) K. Ichimura, S.-K. Oh, M. Nakagawa, *Science* **2000**, *288*, 1624-1626. d) T. Hugel, N. B. Holland, A. Cattani, L. Moroder, M. Seitz, H. E. Gaub, *Science* **2002**, *296*, 1103-1106. e) Y. Yu, M. Nakano, T. Ikeda, *Nature* **2003**, *425*, 145. f) volumen dedicado a “Molecular machines” *Top. Curr. Chem.* **2005** *262*, 1-236. g)

implicaciones directas con el área de la bioquímica, sino que es uno de los grandes desafíos de la ciencia de materiales. En este campo, el desarrollo de dispositivos que faciliten el almacenaje de información y su posterior recuperación a nivel molecular constituye un reto formidable para la tecnología del futuro. Los procesos de absorción de energía son extraordinariamente rápidos, la transferencia de electrones puede tener lugar en escala de subpicosegundos. Las moléculas en sus estados excitados pueden evolucionar a través de procesos de transferencia de electrones, fluorescencia o causando la formación o ruptura de enlaces de forma rápida. Cada uno de estos procesos podría hacer posible desarrollar dispositivos moleculares que respondieran aún más rápida y eficazmente, que los basados en tecnologías semiconductoras, proporcionando, además, una disminución muy significativa, en órdenes de magnitud, del tamaño de los materiales.¹⁶

La fotoisomerización de azobencenos ha sido la base de numerosos interruptores moleculares descritos en las últimas décadas. Se han sintetizado y estudiado azobencenos incluídos en estructuras quirales cuya fotoisomerización se ha seguido mediante técnicas quirópticas. Sin embargo, aunque se ha realizado un considerable progreso en el desarrollo de nuevos azobencenos como interruptores moleculares quirales, son muy escasos los ejemplos donde se logra controlar la quiralidad inducida por este el movimiento molecular producido por la luz.^{17,18}

Recientemente, Haberhauer y col. han puesto de manifiesto que si se observa detalladamente el proceso de fotoisomerización se puede apreciar como la distorsión estructural que se produce al pasar del isómero *trans* al *cis* de un azobenceno sustituido lleva implícita la generación espontánea de quiralidad helicoidal, pudiéndose formar dos enantiómeros *cis-P* o *cis-M* (**Figura 1.2. 1**). Gracias a las propiedades fotocromáticas de los azobencenos esta quiralidad helicoidal que emerge tras la irradiación puede detectarse empleando la técnica del DC si existe actividad óptica en el azocompuesto.

volumen especial en "Molecular Machines" *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 409-522. h) V. Balzani, M. Ventura, A. Credi en *Molecular Devices and Machines. A Journey into the nanoworld*; Ed.: Wiley-VCH, Weinheim, **2003**. i) G. S. Kottas, L. I. Clarke, D. Horinek, J. Michl, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281-1376.

¹⁶ a) J. Miller, *Adv. Mater.* **1990**, *2*, 378-379. b) J. Miller, *Adv. Mater.* **1990**, *2*, 495-497. c) J. Miller, *Adv. Mater.* **1990**, *2*, 601-603.

¹⁷ G. Haberhauer, C. Kallweit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2418-2421.

¹⁸ K. Takaishi, M. Kawamoto, K. Tsubaki, T. Furuyama, A. Muranaka, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1778-1782.

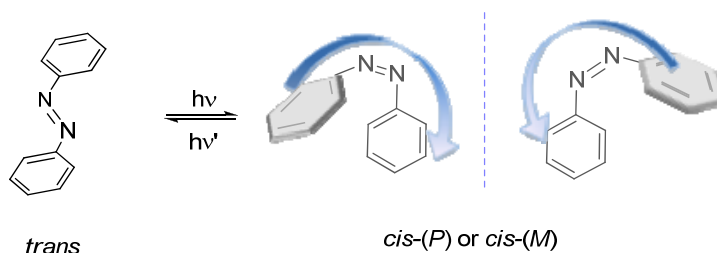


Figura 1.2. 1

Otro aspecto a tener en cuenta en el movimiento molecular que provoca la fotoisomerización de los azobencenos es su conformación. Cuando los azobencenos están diferentemente sustituidos en las posiciones *orto* o *meta*, los efectos estéricos y/o electrónicos de los sustituyentes pueden ser cruciales para fijar una determinada conformación en los correspondientes isómeros *trans* y *cis*. En la **Figura 1.2. 2** se ilustran las posibles conformaciones que se pueden dar en un azobenceno *orto*-sustituido. Se han representado las dos conformaciones más extremas en los isómeros *cis* y *trans*. Así, el confórmero *trans-A* presenta una interacción entre el sustituyente R y la agrupación N=N, inexistente en el confórmero *trans-B*, más estable. Por otro lado, la naturaleza del sustituyente en los isómeros *cis*, puede también ser determinante para favorecer una de las dos conformaciones ortogonales entre los anillos aromáticos. Así, en el ejemplo representado en la **Figura 1.2. 2**, el confórmero *cis-I* que sitúa al anillo aromático I fuera del plano que contiene el grupo azo, debe ser menos estable debido a la congestión estérica, que *cis-II*. La presencia de ambos confórmeros se puede evaluar por RMN ya que, el efecto anisotrópico del anillo-I debe notarse sobre el sustituyente R del anillo-II en el confórmero *cis-I*, mientras que en el confórmero *cis-II* son los hidrógenos del anillo-II los que deberían de sufrir este efecto apantallante.¹⁹

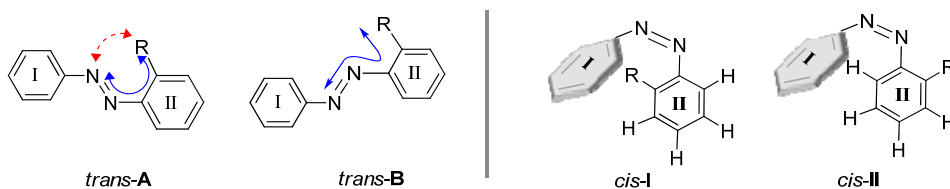


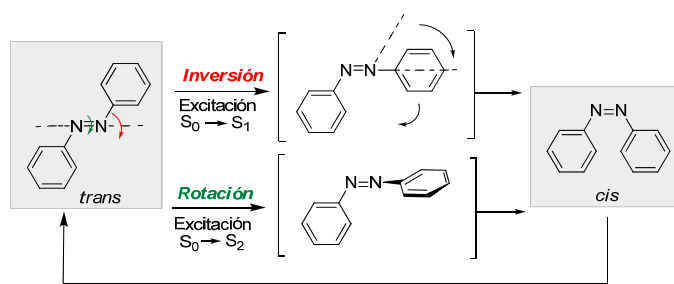
Figura 1.2. 2

El control de la conformación, así como de la configuración helicoidal generada en los *cis*-azobencenos, una vez que ha tenido lugar la fotoisomerización, son dos de los

¹⁹ S. M. Chambers, I. S. Hawthorn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1631-1632.

aspectos menos explorados del movimiento molecular en estos compuestos, y sin embargo puede ser primordial a la hora de establecer futuras aplicaciones.

En cuanto al mecanismo de la fotoisomerización *cis/trans* de los azobencenos, se han llevado a cabo varios estudios,²⁰ examinándose los efectos de los sustituyentes sobre los anillos de benceno, así como la influencia de otros parámetros. Los datos disponibles hasta ahora sugieren que la isomerización de los azocompuestos puede transcurrir mediante la inversión de uno de los enlaces N-C o por la rotación del doble enlace N=N (Esquema 1.2. 1). El par de electrones no enlazante de cada átomo de nitrógeno, puede dar lugar a una transición electrónica $n \rightarrow \pi^*$ ($S_0 \rightarrow S_1$) con inversión del átomo de nitrógeno (mecanismo de inversión). Por otro lado, también puede darse la isomerización mediante un mecanismo de rotación, en el que se produce una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ ($S_0 \rightarrow S_2$). Este mecanismo es similar al que se produce en la isomerización del estilbeno.¹¹



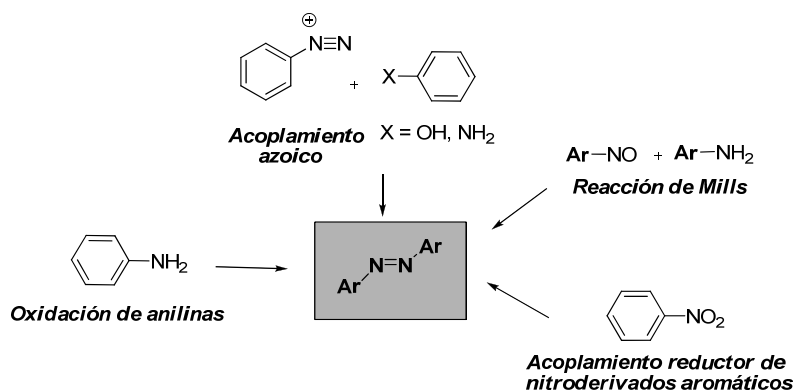
Esquema 1.2. 1

En cuanto a la síntesis de los azobencenos, el acoplamiento de sales de diazonio aromáticas,²¹ es hoy día el método más empleado. Otros procedimientos como el acoplamiento reductor de nitro derivados aromáticos, la reacción de Mills o la oxidación de anilinas también permiten la obtención de azocompuestos aromáticos.²² En el siguiente Esquema 1.2.2 se recogen algunos de estos procesos sintéticos que se detallarán más adelante en el capítulo 2:

²⁰ a) I. Conti, M. Garavelli, G. Orlandi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5216-5230; b) T. Schultz, J. Quenneville, B. Levine, A. Toniolo, T. J. Martínez, S. Lochbrunner, M. Schmitt, J. P. Shaffer, M. Z. Zgierski, A. Stolow, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8098-8099; c) A. Cembran, F. Bernardi, M. Garavelli, L. Gagliardi, G. Orlandi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3234-3243.

²¹ I. Szelle, H. Zollinger, *Top. Curr. Chem.* **1983**, *112*, 1-66.

²² a) S. Wada, M. Urano, H. Suzuki, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8254-8257. b) E. Leyva, M. S. Plats, G. Persy, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3783-3790.



Esquema 1.2.2

1.3 AZOBENCENOS: APLICACIONES COMO INTERRUPTORES MOLECULARES

Los interruptores moleculares son moléculas que pueden interconvertirse mediante un estímulo externo entre dos formas diferentes A y B, cambiando sus propiedades físicas o químicas. La modificación de las propiedades es debida a un cambio estructural que provoca variaciones en la conformación, el color, el pH, la quiralidad, etc...

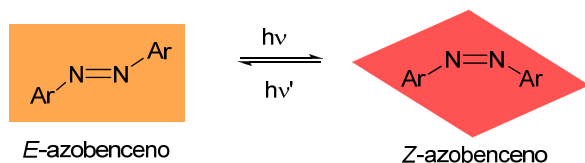
Un parametro clave para conseguir la transición entre las formas interconvertibles A y B es el estímulo externo. Su naturaleza depende en gran medida del campo de aplicación deseado para el interruptor molecular. El estímulo puede ser de origen físico, tal como una variación de la temperatura o la presión, una radiación electromagnética, campos electricos o irradiaciones con luz de una determinada longitud de onda. El estímulo también puede ser químico como por ejemplo, procesos donde haya una variación del pH, empleo de reactivos redox o procesos de coordinación.



Esquema 1.3. 1

Las propiedades fotocromáticas han situado a los azobencenos entre los mejores candidatos para el diseño de interruptores moleculares, empleándose como estímulo externo

para provocar el cambio estructural una fuente tan inocua y selectiva como la irradiación con luz de una longitud de onda determinada.



Esquema 1.3. 2

Los requerimientos más importantes para que una molécula pueda comportarse como un *foto-interruptor molecular* son:^{23,24}

- a) La existencia de dos especies que puedan convertirse de forma reversible entre sí selectivamente por irradiación con luz de una determinada longitud de onda.
- b) La interconversión térmica entre las dos especies no debe ocurrir en un rango amplio de temperatura para permitir así el almacenaje de información de forma casi infinita.
- c) Las dos especies deben tener una resistencia apreciable a la fatiga (número de ciclos que soportan sin descomponerse), con la posibilidad de llevar a cabo varias veces el ciclo de escritura/borrado y no debe producirse degradación térmica y/o fotoquímica a productos colaterales.
- d) Las dos formas estructurales deben ser fácilmente detectables y diferenciables.
- e) Para que el proceso sea eficiente deben alcanzarse altos rendimientos cuánticos utilizando periodos de irradiación cortos.
- f) Es necesario que todas las propiedades permanezcan inalteradas cuando el compuesto utilizado como foto-interruptor forma parte de una estructura macromolecular.

El movimiento molecular que se produce en la fotoisomerización de los azobencenos se ha aprovechado para el desarrollo de azoestructuras que han ido creciendo a lo largo de los años en complejidad, originalidad, utilidad y aplicaciones.^{25,26} Hoy día ya se han descrito

²³ I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 367-385.

²⁴ a) F. L. Carter, H. Siatkowski, H. Wohltgen en *Molecular Electronics Devices*; Ed.: Elsevier: Amsterdam, **1988**. b) V. Balzani, F. Scandola en *Supramolecular Photochemistry*; Ed.: Horwood New York, **1991**. c) B. L. Feringa, W. F. Jager, B. de Lange, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 8267-8310. d) M. Irie en *Photoreactive Materials for Ultrahigh-Density Optical Memory*; Ed.: Elsevier: Amsterdam, **1994**.

²⁵ a) C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2475-2532; b) R. H. El Halabieh, O. Mermut, C. J. Barrett, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1445-1465.

²⁶ a) A. Natansohn, P. Rochon, L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4139-4175. b) R. H. El Halabieh, O. Mermut, C. J. Barrett, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1445; c) S. Yitzchaik, T. Marks, *Acc.*

azocompuestos que se comportan como polímeros²⁷ o enzimas inteligentes,²⁸ así como una amplia variedad de sustratos con gran diversidad estructural que se comportan como interruptores moleculares.^{29,30,31}

Las fases cristalino-líquidas³² están también adquiriendo una importancia creciente debido al gran número de aplicaciones tecnológicas de los cristales líquidos (LCs). En este sentido, la estructura aromática de los azo-derivados, así como su forma molecular elongada, les hace buenos candidatos para la formación de fases colestéricas de LCs. El proceso de fotoisomerización E/Z de los azocompuestos enantioméricamente puros se puede estudiar en una fase cristalino-líquida. De este modo, la quiralidad presente en un azo-derivado, se puede emplear para inducir una transferencia de quiralidad en una fase colestérica a partir de una fase nemática de LCs.³³ La magnitud de dicha inducción se mide a través del poder de torsión helicoidal (β).³⁴

Se requieren dos condiciones para que las fases colestéricas formadas en una inducción de quiralidad sean útiles:

- a) Un poder de torsión helicoidal β alto, lo que significa que poca cantidad de la especie que actúa como interruptor quiral añadida a la fase nemática puede inducir eficientemente una fase colestérica sobre el disolvente nemático.
- b) El cambio entre los dos estados debe ir asociado a grandes variaciones de β .

Chem. Res. **1996**, 29, 197; d) I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 367-385.

²⁷ Y. Yu, M. Nakano, T. Ikeda, *Nature* **2003**, 425, 145.

²⁸ T. Shimoboji, E. Larenas, T. Fowler, S. Kulkarni, A. S. Hoffman, P. S. Stayton, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99, 16592-16596.

²⁹ a) B. L. Feringa en *Molecular Switches*; Ed.: Wiley-VCH GmbH: Weinheim, Germany, **2001**. b) *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1685-1890 (volumen monográfico); c) T. Hugel, N. B. Holland, A. Cattani, L. Moroder, M. Seitz, H. E. Gaub, *Science* **2002**, 296, 1103-1106; d) V. Balzani, A. Credi, B. Ferrer, S. S. M. Venturi, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 262, 1-27; e) K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1377-1400.

³⁰ M. Yamada, M. Kondo, J. Mamiya, Y. Yu, M. Kinoshita, C. J. Barret, T. Ikeda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4986-4988.

³¹ K. Ichimura, S.-K. Oh, M. Nakagawa *Science* **2000**, 288, 1624-1626.

³² a) G. W. Gray en *Molecular and Properties of Liquid Crystals*; Ed.: Academic Press, London, **1962**. b) G. Vertogen, W. H. De Jeu en *Thermotropic Liquid Crystals: Fundamentals*; Ed.: Springer Heidelberg, **1987**; c) D. Pauluth, A. E. F. Watchler en *Synthesis and Applications of Chiral Liquid Crystals, and Chirality in Industry II*; Ed.: A. N. Callins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, Wiley, Chichester, **1997**, 263.

³³ G. Friedel, *Ann. Phys. Paris*, **1922**, 18, 273.

³⁴ a) G. Solladiè, R. R. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 348; b) G. Gottarelli, G. P. Spada, *Mol. Liq. Cryst.* **1985**, 123, 377; c) G. P. Spada, G. Proni, *Enantiomer*, **1998**, 3, 301; d) H-G. Kuball, H. Bruning, *Chirality*, **1997**, 9, 407.

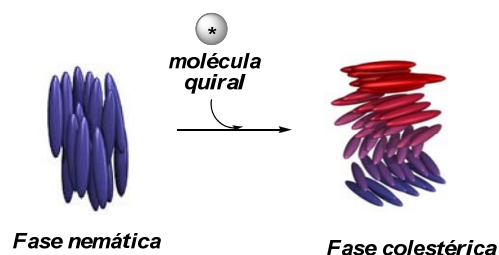


Figura 1.3. 1

Un ejemplo representativo de este fenómeno fue publicado por Spada y colaboradores³⁵ en 2004. En este trabajo se presenta una serie de azobencenos enantiopuros que generan un valor de β significativo ya en su forma *trans* pura así como en sus estados fotoestacionarios.³⁶

1.4 ANTECEDENTES DEL GRUPO INVESTIGADOR

Durante varios años, nuestro grupo de investigación ha centrado su atención en la síntesis y aplicaciones de quinonas³⁷ y sus derivados, tales como los bisacetales y monoacetales de quinonas, y los *p*-quinoles.³⁸

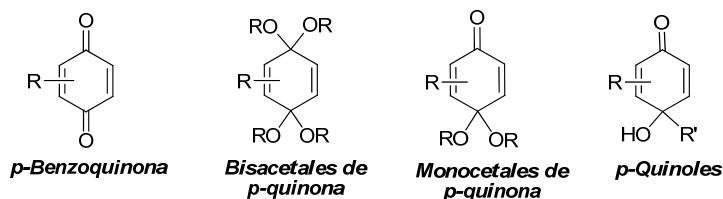


Figura 1.4. 1

Aprovechando la experiencia previamente adquirida en la explotación asimétrica de los sulfóxidos como inductores quirales en distintos tipos de reacciones,³⁹ se diseñó un

³⁵ S. Pieraccini, G. Gottarelli, R. Labruto, S. Masiero, O. Pandoli, G. P. Spada, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5632-5639.

³⁶ Para otras aplicaciones de azobencenos en cristales líquidos véase: a) T. Ikeda, O. Tsutsumi, *Science* **1995**, *268*, 1873-1875. b) T. Ikeda, *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 2037-2057.

³⁷ a) M. Vaguillas, M. C. Redondo, I. García, M. Ribagorda, M. C. Carreño, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3707-3719. b) M. Vaguillas, M. Ribagorda, M. C. Carreño, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 656-659.

³⁸ a) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, J. Fischer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6758-6759. b) M. C. Carreño, M. Pérez González, M. Ribagorda, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3687-3693. c) M. C. Carreño, M. Ribagorda, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2425-2428.

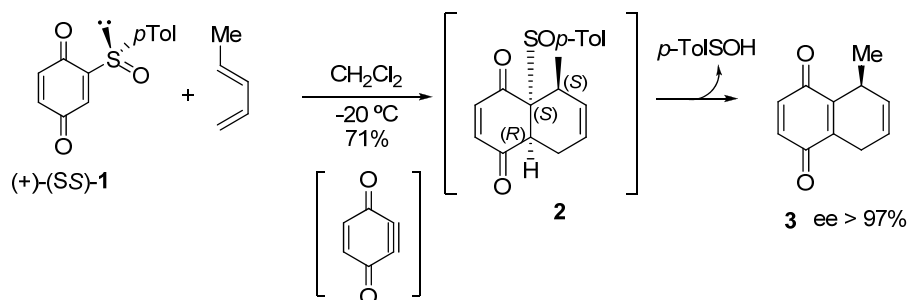
³⁹ a) M. C. Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717-1760. b) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun* **2009**, 6129-6144.

nuevo tipo de filodieno enantiopuro, las 2-(*p*-tolilsulfinil)-benzoquinonas⁴⁰ que pudieron sintetizarse mediante una metodología muy general y versátil para acceder a numerosos derivados de benzo y naftoquinona. Después de explorar su comportamiento en las reacciones de Diels-Alder,⁴¹ se pudo establecer que estos derivados quinónicos quirales reaccionaban con total selectividad *endo* así como con una alta diastereoselectividad π -facial, permitiendo obtener los correspondientes productos de reacción ópticamente puros. Además, los aductos inicialmente formados sufrían de forma espontánea, la eliminación pirolítica del sulfóxido. Este proceso dominó de cicloadición y eliminación pirolítica, permitía recuperar el esqueleto de quinona en una única etapa sintética. En el ejemplo recogido en el Esquema 1.4. 1, la (+)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona (SS)-**1** reacciona con el piperileno, a través de este proceso dominó, originando la (5*S*)-5-metil-5,8-dihidro-1,4-naftoquinona **3** ópticamente pura. El cicloaducto **2** inicialmente formado, no se consiguió aislar en ningún caso, ya que la disposición *cis* del sulfóxido y el hidrógeno del carbono contiguo facilitaba la eliminación *sin*-pirolítica de ácido *p*-toluenosulfénico, incluso a bajas temperaturas, recuperándose el esqueleto quinónico de forma espontánea.^{41a,d,i,42} Estas reacciones, que se dan de forma secuencial, permiten considerar a las sulfinil quinonas como equivalentes sintéticos quirales de la benzoquinona con triple enlace, desconocida.

⁴⁰ M.C. Carreño, J.L. García Ruano, A. Urbano, *Synthesis*, **1992**, 651.

⁴¹ a) M.C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, A. Urbano, C. Z. Remor, V. Stefani, J. Fischer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 503-509. b) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, M.A. Hoyos, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2980-2985. c) M.C. Carreño, J.L. García Ruano, A. Urbano, M.I. López-Solera, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 976-981. d) M.C. Carreño, J.L. García Ruano, C.Z. Remor, A. Urbano, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 9077-9080. e) M.C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, C. Di Vitta, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 2965-2969. f) M.C. Carreño, J.L. García Ruano, C. Lafuente, M.A. Toledo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 1119-1128. g) M.C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, C.Z. Remor, Y. Arroyo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 453-458. h) M.C. Carreño, J.L. García Ruano, M. A. Toledo, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 288-291. i) M.C. Carreño, J.L. García Ruano, A. Urbano, C.Z. Remor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4279-4296. j) M.C. Carreño, A. Urbano, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4117-4121.

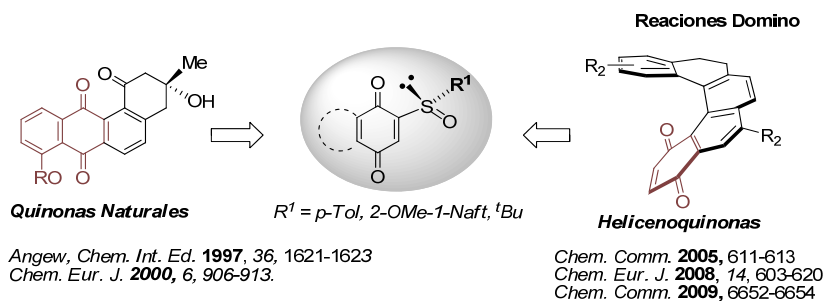
⁴² M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755-2757.



Esquema 1.4. 1

Este proceso domino⁴³ ha sido aplicado posteriormente a la construcción enantioselectiva del esqueleto tetracíclico de los antibióticos de la familia de las anguciclinas así como de distintas helicenoquinonas enantiopuras (Esquema 1.4. 2).

Esquema 1.4. 3

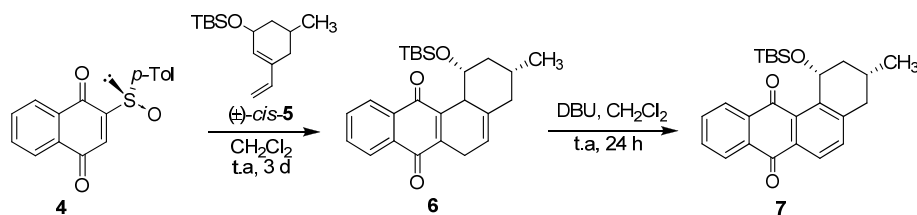


Esquema 1.4. 2

En ambos casos la quiralidad del sistema final tiene su origen en la (SS)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-quinona enantioméricamente pura. En el caso de las anguciclinonas, el proceso de cicloadición de la (SS)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-naftoquinona **4** con el vinil ciclohexeno **5**, da lugar al esqueleto tetracíclico quinónico, característico de estos productos naturales, en una secuencia de reacciones dominó que incluye cicloadición y eliminación pirolítica del sulfóxido. La reacción es altamente estereoselectiva y tiene lugar

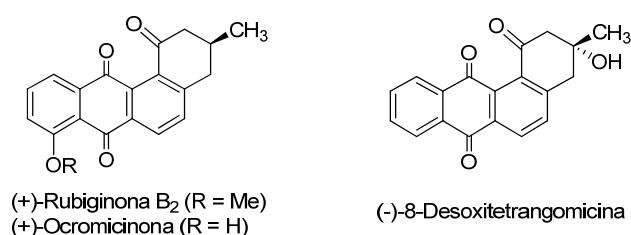
⁴³ a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131-163. b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 115-136. c) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1619-1665. d) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2143-2173.

a través de un proceso de doble inducción asimétrica,⁴⁴ produciéndose de forma simultánea la resolución cinética del sistema diénico quiral **5** (Esquema 1.4. 3).



Esquema 1.4. 3

Esta metodología fue posteriormente aplicada con éxito a la síntesis de distintos antibióticos de este grupo de las anguciclinonas, concretamente la (+)-rubiginona B₂ y la (+)-ocromicinona,⁴⁵ así como la (-)-8-desoxitetrangomicina⁴⁶ (**Figura 1.4. 2**).

**Figura 1.4. 2**

Otra importante aplicación sintética de las reacciones de Diels-Alder con sulfonilquinonas enantiopuras que se ha desarrollado en nuestro grupo de investigación, corresponde a la síntesis enantioselectiva de estructuras poliaromáticas helicénicas,⁴⁷ que no presentan centros estereogénicos. Hasta el momento, se han descrito estructuras de [4], [5], y [7]helicenoquinonas y bisquinonas de forma altamente enantioselectiva.^{48,49,50,51}

⁴⁴ M. C. Carreño, A. Urbano, C. Di Vitta, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8320-8330.

⁴⁵ M. C. Carreño, A. Urbano, C. Di Vitta, *Chem. Commun.* **1999**, 817-818.

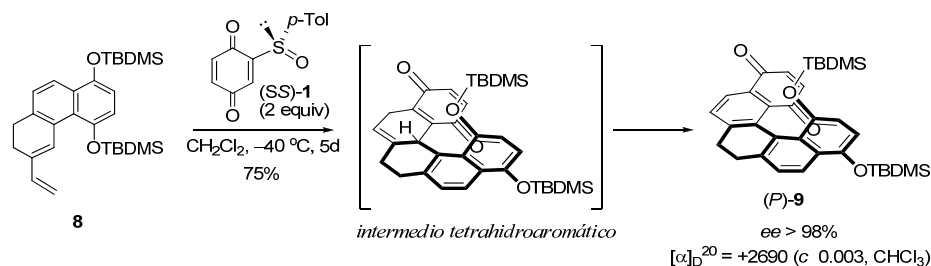
⁴⁶ M. C. Carreño, A. Urbano, C. Di Vitta, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 906-913.

⁴⁷ A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3986-3989.

⁴⁸ a) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, M. J. Sanz-Cuesta, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2001**, 1452-1453. b) M. C. Carreño, A. Enríquez, S. García-Cerrada, M. J. Sanz-Cuesta, A. Urbano, F. Maseras, A. Nonell-Canals, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 603-620.

⁴⁹ M. C. Carreño, R. Hernández-Sánchez, J. Mahugo, A. Urbano, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1387-1390.

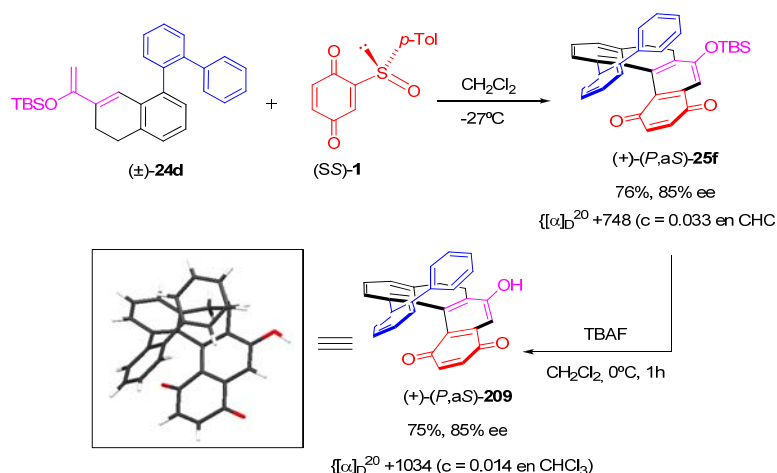
En el ejemplo indicado en el Esquema 1.4. 4, la síntesis asimétrica de la dihidro[5]helicenoquinona (*P*)-**9** ópticamente pura, se logró mediante la reacción entre el derivado de 6-vinil-7,8-dihidrofenantreno **8** y la (SS)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona (SS)-**1**, a través del proceso dominó de cicloadición y eliminación pirolítica del sulfóxido, al que se sumó la aromatización parcial del intermedio tetrahidroaromático generado inicialmente, debido a la presencia de un exceso de (SS)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona (SS)-**1** en el medio de reacción, que actúa como oxidante (Esquema 1.4. 4).⁵⁰ La secuencia global permite una eficiente transferencia de quiralidad desde el sulfóxido al sistema helicoidal, que carece de centros estereogénicos.



Esquema 1.4. 4

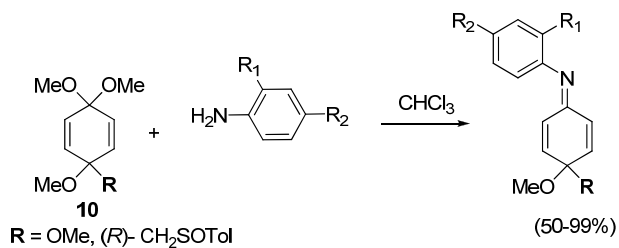
Recientemente esta metodología se ha extendido a la síntesis enantioselectiva de 7,8-dihidro-[4]helicenoquinonas 12-aril sustituidas, con excelentes resultados.⁵² En este caso, los dienos utilizados presentan una estructura de 3-vinil-1,2-dihidronaftaleno 5-aril sustituidos, lo que les confiere quiralidad axial. Las reacciones con la (SS)-2-*p*-tolilsulfinilquinona (SS)-**1** transcurren en una única etapa dando lugar a las correspondientes helicenoquinonas aril sustituidas con quiralidad axial y helicoidal. Los excesos enantioméricos conseguidos se encuentran en el rango del 73% y el 99 %.

⁵⁰ a) M. C. Carreño, S. García Cerrada, A. Urbano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7929-7930.
b) M. C. Carreño, S. García Cerrada, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2002**, 1412-1413. c) M. C. Carreño, S. García Cerrada, A. Urbano, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4118-4131.
⁵¹ M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Chem Commun.* **2005**, 5, 611-613.
⁵² A. Latorre, A. Urbano, M. C. Carreño, *Chem. Commun.* **2009**, 6652-6654.



Esquema 1.4. 5

Otra importante aplicación sintética de los derivados de quinona, desarrollada en nuestro grupo de investigación y que está directamente relacionada con el trabajo que se presenta en esta tesis doctoral, se centra en la síntesis de azocompuestos a partir de acetales de *p*-benzoquinona. Esta línea de trabajo surgió como consecuencia de un trabajo realizado previamente enfocado al estudio de las reacciones de los acetales de *p*-benzoquinona con anilinas. Estas reacciones habían conducido a la formación de derivados de *p*-benzoquinoniminas, en un proceso que transcurre en condiciones muy suaves, en ausencia de catalizadores y con buenos rendimientos. El método mostró ser muy general para distintos acetales de cetona y aldehídos (Esquema 1.4. 6).

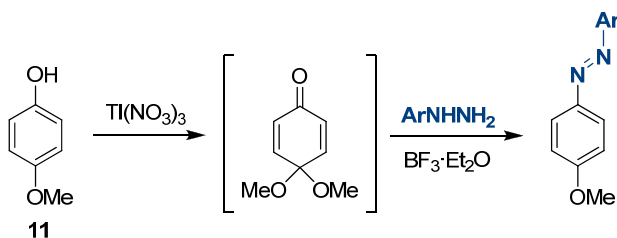


Esquema 1.4. 6

Aunque el mecanismo de esta síntesis no se pudo establecer con detalle, las evidencias experimentales disponibles sugerían que el proceso debe iniciarse por un catión radical en la anilina, que se debe generar *in situ* en un proceso de oxidación con

transferencia de un electrón. Este *cation radical* puede actuar como ácido, catalizando la reacción por activación del grupo acetal de **10**.⁵³

Teniendo en cuenta la posibilidad que ofrecen las hidracinas de formar cationes radicales,⁵⁴ se estudió su comportamiento frente a los acetales de quinona. El único antecedente encontrado relacionado con este estudio se refiere a la transformación de fenoles en azocompuestos aromáticos, a través de la formación intermedia de monoacetales de *p*-benzoquinona *in situ* y posterior tratamiento con arilhidracinas en presencia de un catalizador ácido de Lewis descrita por Taylor y McKillop en 1978 (Esquema 1.4. 7).⁵⁵



Esquema 1.4. 7

La formación del monoacetal de *p*-benzoquinona se logra en esta síntesis, por oxidación del *p*-metoxifenol **11** con nitrato de talio (III), por lo que la transformación completa se puede considerar como la sustitución de un OH fenólico por un grupo N=N-Ar. Esta metodología corresponde a un método de síntesis de azocompuestos aromáticos que no se había explotado, probablemente como consecuencia de la poca estabilidad de los sustratos intermedios, los monoacetales de *p*-benzoquinona, que evolucionan con facilidad a las quinonas correspondientes, mucho más estables, en presencia de ácidos.

El estudio realizado en nuestro laboratorio relativo a la reacción entre los bisacetales de *p*-benzoquinona y las correspondientes arilhidracinas dio lugar a la formación exclusiva de azobencenos (Esquema 1.4. 8).⁵⁶ El proceso transcurría de forma muy limpia y eficaz en presencia de nitrato cérico amónico (NH₄)₂[Ce(NO₃)₆] (CAN) como catalizador del proceso. Además, cuando el bisacetal de *p*-benzoquinona se encontraba

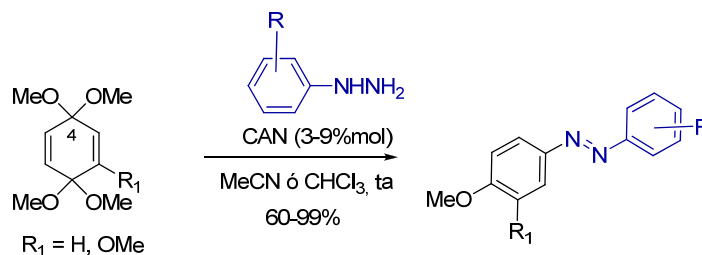
⁵³ M. Schmittel, A. Burghart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2550-2589.

⁵⁴ S. F. Nelsen, R. F. Ismagilov, D. R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10213-10222.

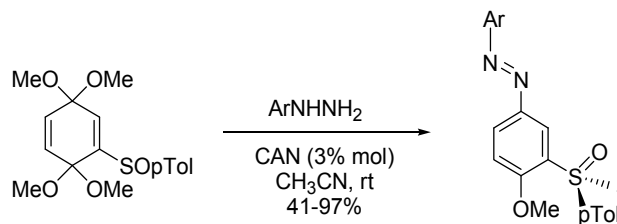
⁵⁵ E. C. Taylor, G. E. Jagdmann, A. McKillop, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4385-4387.

⁵⁶ M. C. Carreño, G. Fernández Mudarra, E. Merino, M. Ribagorda, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3413-3416.

2-sustituido ($R_1 \neq H$) la reacción resultó altamente regioselectiva, dando lugar al producto de reacción sobre el acetal en el carbono C-4, menos congestionado.



La experiencia adquirida por nuestro grupo de investigación en la utilización de los sulfóxidos en síntesis asimétrica permitió vislumbrar la posibilidad de diseñar un tipo de materiales que incluyera un sistema de azobenceno y un resto sulfóxido en forma enantioméricamente pura. La síntesis se realizó empleando la metodología anteriormente descrita a partir de los bisacetales de *p*-benzoquinona 2-sulfinil sustituidos y las correspondientes arilhidracinas (Esquema 1.4. 9).⁵⁷ En todos los casos se obtuvieron los sulfinil azobencenos con buenos rendimientos. Es interesante destacar que esta metodología era complementaria al método más general de obtención de azocompuestos aromáticos, basado en el acoplamiento de sales de diazonio, poco recomendable en presencia del sulfóxido enantiopuro ya que las condiciones de reacción necesarias podrían alterar la configuración absoluta del grupo sulfinilo y su pureza enantiomérica.

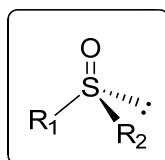


⁵⁷ M. C. Carreño, I. García, M. Ribagorda, E. Merino, S. Pieraccini, G. P. Spada, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2869-2872.

1.5 OBJETIVOS

Continuando los estudios de nuestro grupo de investigación centrados en la química del sulfóxido y en la síntesis de azobencenos a partir de derivados de quinona, se planteó como objetivo de la presente Tesis Doctoral estudiar en profundidad el efecto del grupo sulfinilo como posible controlador de la conformación y configuración de los azobencenos y su comportamiento en el proceso de fotoisomerización.

Los sulfóxidos (-SOR) son excelentes inductores quirales ampliamente utilizados en síntesis asimétrica. Su valía se debe a que esta agrupación quiral presenta una fuerte polarización en el enlace S-O que, junto con la posibilidad de modular la naturaleza estérica y electrónica de los sustituyentes R_1 y R_2 , puede ser determinante para controlar la conformación reactiva de los sistemas donde se encuentra presente. Esta conformación rígida permite una eficaz diferenciación estérica de las caras de un centro reactivo cercano e incluso remoto que conduce a una determinada inducción quiral.



Algunos de los procesos en los que los sulfóxidos se han mostrado más eficaces como inductores quirales corresponden a la reducción de β -ceto sulfóxidos así como las reacciones de Diels-Alder de 2-sulfinil benzoquinonas anteriormente comentadas y procesos de resolución de la quiralidad axial de sistemas de tipo biarilo, diariléteres, amidas, 2-aril piridinas o ureas sulfinil sustituidas, recientemente descritas por el grupo de Clayden.⁵⁸

Cabe señalar, que aunque los sulfóxidos han sido ampliamente utilizados en síntesis asimétrica,⁵⁹ y pueden obtenerse con facilidad y en forma enantioméricamente pura, los

⁵⁸ a) M. S. Betson, J. Clayden, M. Helliwell, P. Johnson, L. W. Lai, J. H. Pink, C. C. Stimson, N. Vassiliou, N. Westlund, S. A. Yasin, L. H. Youssef, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 424–443. b) J. Clayden, C. P. Worrall, W. J. Moran, M. Helliwell, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3234–3237. c) J. Clayden, S. P. Fletcher, J. J. W. McDouall, S. J. M. Rowbottom, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5331–5343. d) J. Clayden, J. Senior, M. Helliwell, *Angew. Chemie Int. Ed.* 2009, **48**, 6270–6273. e) J. Clayden, H. Turner, *Tetrahedron Lett.* 2009, **50**, 3216–3219.

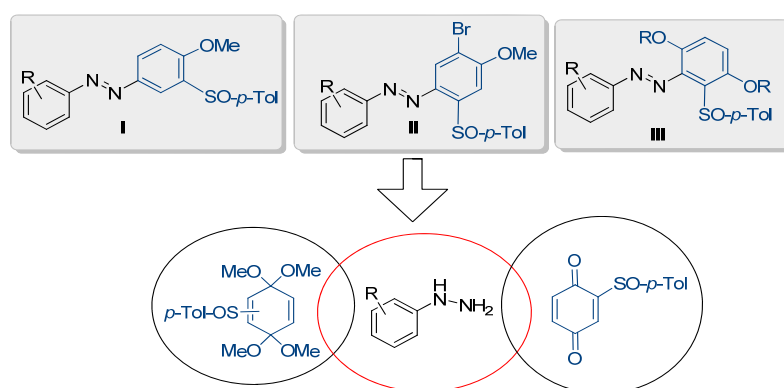
⁵⁹ a) I. Fernández, N. Khiar *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651–3705. b) G. Solladie, *Synthesis* **1981**, 185–196. (c) S. Patai en *The Chemistry of Sulphinic Acids, Esters and their Derivatives*; Ed.: John Wiley & Sons: Chichester, England, **1990**. d) M. R. Barbachyn, C. R. Johnson en *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Scott, J. W., Ed.: Academic Press: New York, **1983**, 227. e) H. B.

antecedentes relativos a su incorporación a materiales que pudieran presentar propiedades fotocrómicas, se encontraban restringidos únicamente al estudio sintético previo de sulfinilazobencenos descrito en nuestro grupo de investigación.

El trabajo recogido en esta tesis doctoral consta de dos capítulos claramente diferenciados, cuyos objetivos concretos se detallan a continuación.

1.5.1.-Síntesis de sulfinil azobencenos a partir de 2-(*p*-tolilsulfinil)-*p*-quinona y sus bisacetales.

En el trabajo que se recoge en la primera parte de esta memoria se ha abordado el estudio de las reacciones de distintas arilhidracinas con bisacetales de *p*-benzoquinona 2- y 3-sulfinil sustituidos, para establecer la generalidad de esta aproximación a la síntesis regiocontrolada de 3- y 2- sulfinil azocompuestos aromáticos enantiopuros de tipo **I** y **II** respectivamente (Esquema 1.5.1. 1). También se ha estudiado una nueva síntesis que permite acceder a azobencenos *orto,orto*-disustituidos **III**. El material de partida utilizado para sintetizar esta nueva familia de azobencenos altamente congestionados corresponde a las 2-*p*-tolilsulfinil-1,4-benzoquinonas enantiopuras, cuya reacción con distintas hidracinas ha sido estudiada en esta parte de la tesis doctoral.

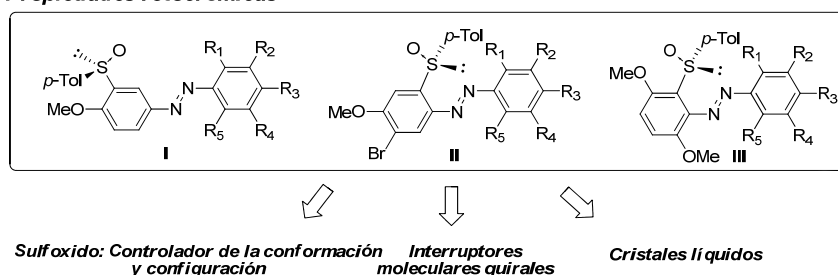


Esquema 1.5.1. 1

1.5.2. PROPIEDADES FOTOCRÓMICAS DE SULFINIL AZOCOMPUESTOS ENANTIOPUROS

Una vez obtenidas estas nuevas familias de sulfinil azobencenos enantiopuros, se llevará a cabo un estudio exhaustivo del proceso de fotoisomerización E/Z que constituirá la segunda parte de esta tesis doctoral. Como ya se ha indicado los azobencenos con el sulfóxido enantiopuro en posición meta, ya habían sido sintetizados.⁵⁷ También se había iniciado el estudio de su fotoisomerización. En un estudio preliminar,⁵⁷ se había puesto de manifiesto que en el proceso de fotoisomerización se observaba una transferencia de quiralidad del sulfóxido al grupo azo tanto en el isómero *E* como en el isómero *Z*. Para desarrollar esta parte del trabajo se han aplicado distintas técnicas: UV-vis, RMN, Dicroísmo Circular (DC), HPLC quiral así como medidas de rotación óptica específica.

Propiedades fotocromáticas



Esquema 1.5.2. 1

Una de las piezas clave para las futuras aplicaciones de estos azocompuestos enantiopuros es establecer el papel del grupo sulfinilo en el control de la conformación en cada uno de los isómeros *trans* y *cis*, así como de la quiralidad helicoidal que emerge en el proceso de isomerización al formarse los isómeros *cis*. En este sentido, se realizará un estudio minucioso del cada uno de los isómeros empleando tanto técnicas de RMN mono y bidimensional, como medidas de dicroísmo circular.

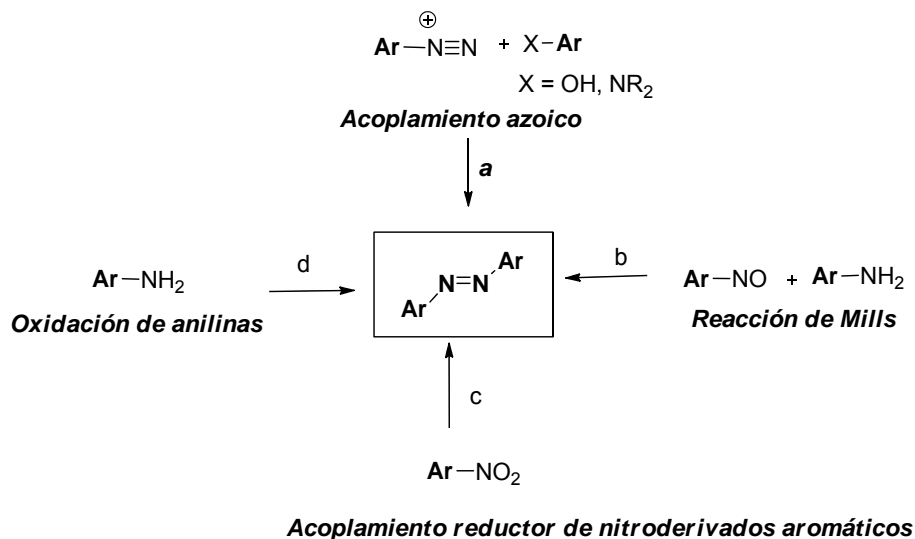
Se evaluará el comportamiento de los sulfinil azobencenos como interruptores moleculares estudiando la reversibilidad del proceso así como su resistencia a la fatiga (número de ciclos que pueden soportar sin descomponer). En primer lugar, se realizarán las medidas pertinentes de los azoderivados I y II, con el grupo sulfinilo en posiciones *meta* y *orto* con respecto al azo (N=N), y a continuación los de la familia de sulfinil azocompuestos III que se encuentran indicados en el Esquema 1.5.2. 1 .

Finalmente, se estudiará la aplicabilidad de algunos de los sulfinil azobencenos como agentes dopantes quirales en cristales líquidos. Se medirá la capacidad de los sulfinil azobencenos obtenidos para inducir fases colestéricas a partir de fases nemáticas. Estas medidas permitirán cuantificar el fotocromismo de los azo derivados quirales midiendo los valores de β en sus dos formas isómeras. Igualmente, se estudiará la reversibilidad del proceso así como el número de ciclos que es posible reproducir sin que se afecten las propiedades fotocrómicas de estos interruptores moleculares.

2. SÍNTESIS DE AZOBENCENOS.

2.1- Antecedentes: Síntesis de Azobencenos.

Son numerosos los métodos de síntesis de azobencenos descritos.⁶⁰ Entre ellos cabe destacar, como más generales los procesos que se resumen en el siguiente Esquema 2.1.1 :



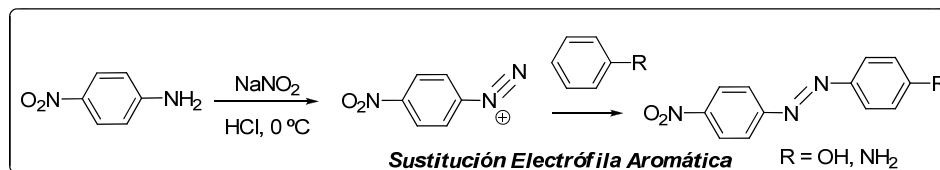
Esquema 2.1.1

a) Acoplamiento azoico

La síntesis más general corresponde a la reacción de acoplamiento entre sales de diazonio aromáticas y compuestos aromáticos activados. Este proceso se basa en la diazotación inicial de una amina primaria aromática a baja temperatura, que posteriormente reacciona con un nucleófilo aromático rico en electrones (Esquema 2.1.2).⁶¹ Los tiempos de reacción son cortos y se obtienen generalmente los azocompuestos con muy buenos rendimientos.

⁶⁰ E. Merino, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3835-3853.

⁶¹ K. Hagheben, E. W. Tan, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4503-4505.

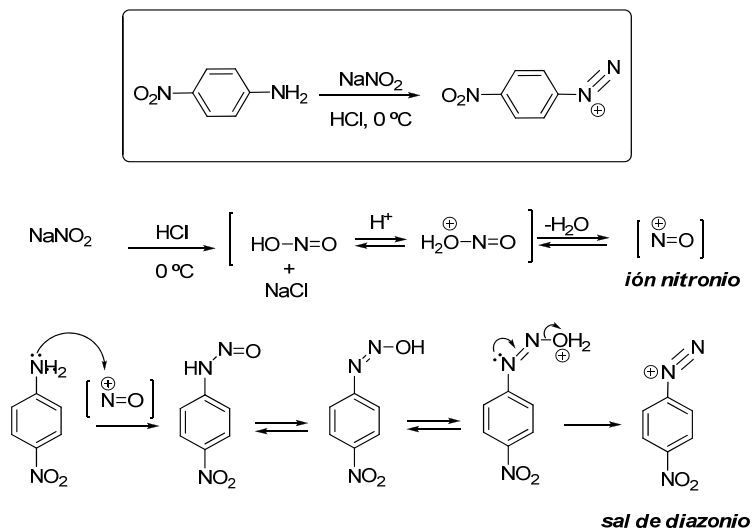


Esquema 2.1. 2

Las sales de diazonio son electrófilos débiles que sólo reaccionan con especies ricas en electrones, como arenos sustituidos con grupos dadores de electrones, tales como fenoles o anilinas,^{62,63} para dar lugar a los azobencenos hidroxi o amino sustituidos. Esta reacción es bastante dependiente del pH, ya que en disoluciones moderadamente alcalinas, la sal de diazonio se convierte en el diazohidróxido, inhibiéndose el acoplamiento. La reacción de diazotación se lleva a cabo por tratamiento de la amina primaria aromática con ácido nitroso, que ha de generarse *in situ* con nitrito sódico en presencia de ácido clorhídrico. En estas condiciones, el ácido nitroso origina el ión nitronio [$+N=O$] que por reacción con el grupo amino, genera el *N*-nitroso derivado, el cual tautomeriza al diazohidróxido (Esquema 2.1.3). La protonación del grupo hidroxilo, seguida por la eliminación de agua, genera la sal de diazonio estabilizada por resonancia.

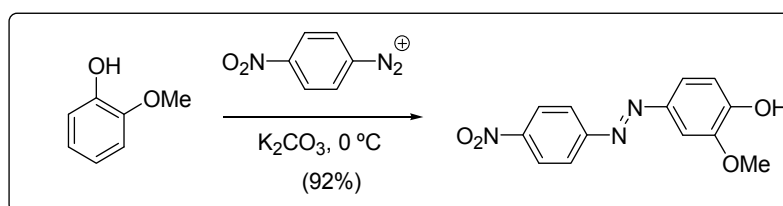
⁶² Artículos de revisión: a) K. Venkataraman en *The Chemistry of Synthetic Dyes*; Ed.: Academic Press: New York, **1970**, Vols. 1-7; b) A. F. Hegarty en *The Chemistry of Diazonium and Diazo Group*, S. Patai; Ed.: Wiley: New York, **1978**, Part 2, 545-551; c) I. Szele, H. Zollinger, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 112, 1-66; d) H. Zollinger en *Diazo Chemistry I. Aromatic and Heteroaromatic Compounds*; Ed.: VCH: New York, **1994**.

⁶³ Ejemplos recientes: a) K. Krohn, M. John, E. I. Demikhov, M. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2001**, 50, 1248-1254; b) S. Kubo, Z-Z Gu, K. Takahashi, Y. Ohko, O. Sato, A. Fujishima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10950-10951; c) J. Merrington, M. James, M. Bradley, *Chem. Commun.* **2002**, 140-141; d) M. Wang, K. Funabiki, M. Matsui, *Dyes and Pigments*, **2003**, 57, 77-86; e) S. Pieraccini, G. Gottarelli, R. Labruto, S. Masiero, O. Pandoli, G. P. Spada, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5632-5639; f) Y. He, J. Yin, P. Che, X. Wang, *Eur. Polym. J.* **2006**, 42, 292-301.



Esquema 2.1.3

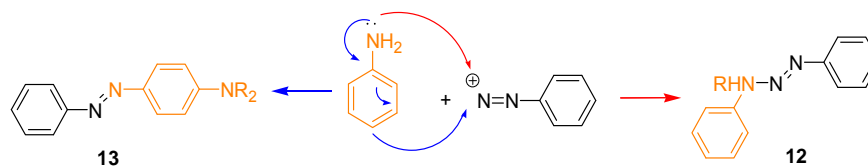
Una vez formada la sal de diazonio, existen varias propuestas mecanísticas para la formación del azobenceno. La mejor contrastada supone una sustitución electrófila aromática del fenol o anilina que reacciona con el nitrógeno electrófilo de la sal de diazonio. Normalmente, debido al tamaño de la especie aromática atacante, la sustitución tiene lugar en la posición *para* con respecto al grupo dador de electrones del anillo aromático activado, a menos que esta posición esté ocupada, en cuyo caso se produce la sustitución *orto* (Esquema 2.1.4).



Esquema 2.1.4

En las reacciones de acoplamiento con aminas aromáticas como componentes nucleófilos son posibles dos vías de evolución: el acoplamiento N-N para dar amino diazocompuestos **12** y el acoplamiento C-N que conduce a la formación directa de amino azocompuestos **13**. Normalmente las aminas aromáticas primarias forman los N-amino diazocompuestos **12**, excepto cuando se aumenta la reactividad del arilo que ha de actuar como nucleófilo, con sustituyentes dadores de electrones, en cuyo caso, tiene

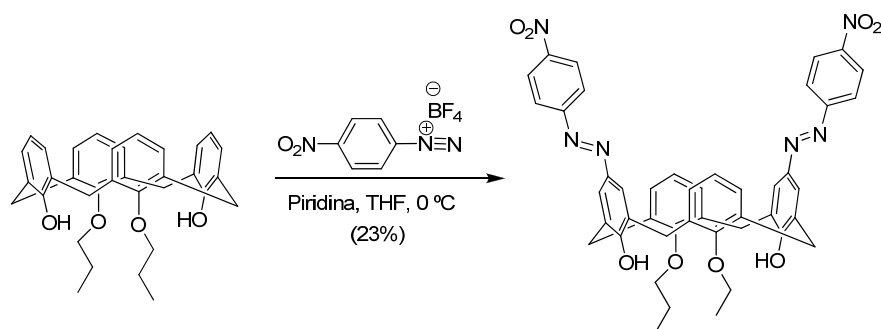
lugar la formación de los azocompuestos aromáticos C-amino sustituidos **13** (Esquema 2.1.5).



Esquema 2.1.5

El acoplamiento azoico con fenoles se lleva a cabo en medio básico a un pH controlado, porque la forma neutra no es suficientemente nucleófila. En el caso de las aminas aromáticas la reacción requiere medios débilmente ácidos, ya que favorecen la estabilización de la sal de diazonio, sin desactivar el nucleófilo nitrogenado que se protonaría en medios fuertemente ácidos.

Esta metodología se ha empleado, con frecuencia, para introducir el grupo azo en porfirinas,⁶⁴ en metaciclofanos⁶⁵ y en calixarenos (Esquema 2.1.6).⁶⁶



Esquema 2.1.6

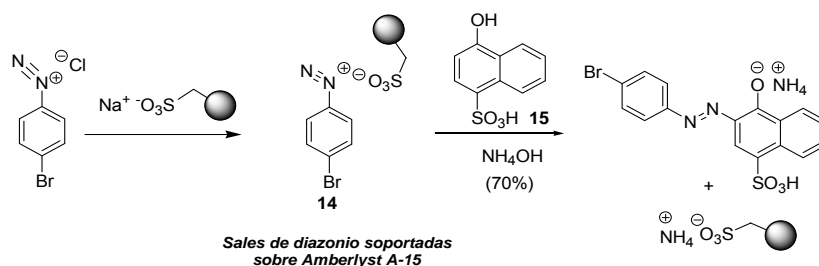
También se ha llevado a cabo el acoplamiento azoico en fase sólida. En estos procesos, las sales de diazonio, inicialmente obtenidas, se someten a un intercambio de aniones con un grupo sulfato que se encuentra anclado a un poliestireno (Amberlyst A-15,

⁶⁴ C. H. Hunter, L. D. Sarson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 699-702.

⁶⁵ A. Tsuge, T. Moriguchi, S. Mataka, M. Tashiro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 68, 2211-2215.

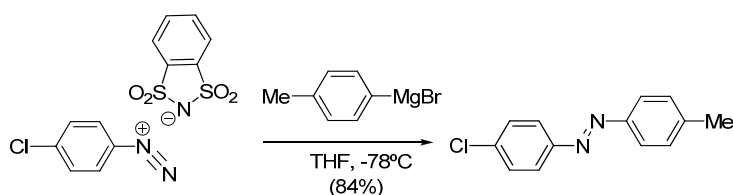
⁶⁶ a) Y. Morita, T. Agawa, E. Nombra, H. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3658-3662; b) H. Deligöz, N. Ercan, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2881-2884; c) J. Y. Kim, G. Kim, C. R. Kim, S. H. Lee, J. H. Lee, J. S. Kim, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1933-1937.

resina basada en el grupo ácido sulfónico y Amberlyst A-26, funcionalizada con grupos tetraalquilamonio). La sal de diazonio **14** que se genera en este intercambio se encuentra sobre un soporte polimérico. A continuación, esta sal de diazonio se acopla con el componente aromático rico en electrones **15** para formar los azocompuestos que se pueden aislar sin necesidad de tratamiento de la reacción ni purificación (Esquema 2.1.7).^{67,68}



Esquema 2.1.7

La naturaleza del anión correspondiente a la sal de diazonio determina su estabilidad. Así mientras los cloruros son inestables, explosivos y descomponen por encima de 5 °C, los tetrafluoroboratos, los sulfonatos y los cloruros dobles de zinc, son estables en estado sólido, pudiéndose incluso almacenar. Además estas sales de diazonio reaccionan con reactivos organometálicos por adición de los mismos sobre una suspensión de la sal de diazonio.^{69, 70 71} Algunos ejemplos, como las reacciones con reactivos de Grignard y organoestannanos aromáticos, se recogen en los siguientes esquemas:



Esquema 2.1.8

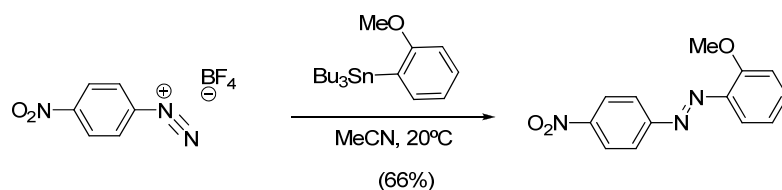
⁶⁷ J. Merrington, M. James, M. Bradley, *Chem. Commun.* **2002**, 140-141.

⁶⁸ M. Caldarelli, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Green Chemistry*, **2000**, 2, 43-46.

⁶⁹ M. Barbero, I. Degani, S. Dughera, R. Fochi, P. Perracino, *Synthesis*, **1998**, 1235-1237.

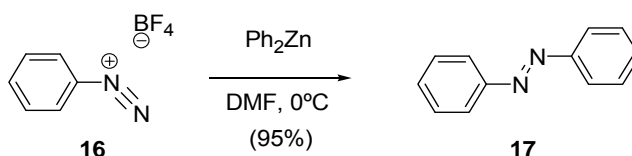
⁷⁰ W. P. Neumann, C. Wicenc, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2297-2301.

⁷¹ a) D. Y. Curtin, J. A. Ursprung, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 1221-1225; b) D. Y. Curtin, J. L. Tveten, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1764-1768.



Esquema 2.1.9

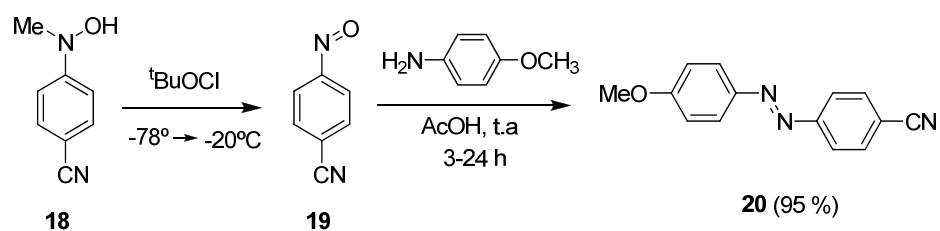
Los mejores resultados obtenidos son los relativos a las reacciones entre tetrafluoroboratos de arenodiazonio **16** y el difenilcinc (Esquema 2.1.10). Este procedimiento permite la síntesis del azobenceno **17** con un 95% de rendimiento.



Esquema 2.1.10

b) Reacción de Mills

La reacción entre un nitroso derivado aromático y una anilina en ácido acético glacial,^{72,73} da lugar a la formación de los azobencenos correspondientes con buenos rendimientos (Esquema 2.1.11).



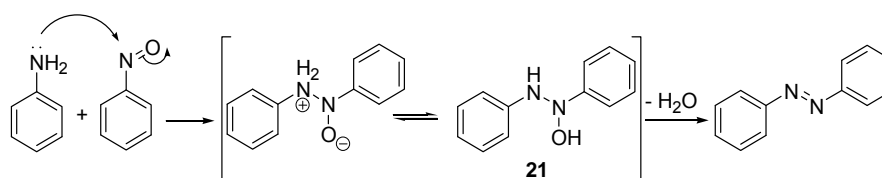
Esquema 2.1.11

⁷² Artículo de revisión: J. H. Boyer en *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 1; Ed.: Wiley Interscience: New York, **1969**, 278.

⁷³ Ver, por ejemplo: a) F. B. Mallory, K. E. Schueller, C. S. Wood, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3312-3316; b) C. P. Joshua, V. N. Rajasekharan Pillai, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 3333-3337; c) J. Rosevear, J. F. K. Wilshire, *Aust. J. Chem.* **1987**, 40, 1663-1673; d) B. Prewisch, K. Rück-Braun, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2350-2352; e) M. Bose, D. Groff, J. Xie, E. Brustad, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 388-389; f) C. Tie, J. C. Gallucci, J. R. Parquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1162-1171.

El nitroso derivado **19** puede prepararse por oxidación con hipoclorito de *tert*-butilo de una metilhidroxilamina aromática **18**. La reacción es rápida y es necesario llevarla a cabo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener el azoderivado **20** con buenos rendimientos.⁷⁴ Otros métodos de oxidación de la hidroxilamina empleados han sido el ácido de Caro (ácido peroxomonosulfúrico),⁷⁵ ácido peracético, ácido *m*-cloroperbenzoico o el permanganato potásico.⁷⁶ El uso de H_2O_2 en presencia de catalizadores de renio,⁷⁷ tungsteno⁷⁸ o molibdeno⁷⁹ también permite acceder a los nitrosoarenos con altos rendimientos. El Oxono® ($2\text{KSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) en un sistema bifásico ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) es muy eficiente y da lugar a los nitrosoarenos con un alto rendimiento y pureza.⁸⁰

El mecanismo de esta reacción consiste en el ataque de la anilina sobre el nitroso derivado en medio ácido dando lugar al intermedio **21** que sufre una deshidratación para originar el azobenceno correspondiente (Esquema 2.1.12).



Esquema 2.1.12

Recientemente, se ha aplicado este método, a la síntesis de secuencias alternadas de 2,6-dicarboxamidas de piridina y *meta*-fenil(fenilazo)-azobencenos que han sido ensambladas en oligómeros compuestos por cuatro (**22**) y ocho (**23**) unidades de azobenceno.⁸¹ Los oligómeros adoptan conformaciones helicoidales en el estado sólido. Las hélices sufren una interconversión *M-P* cuya barrera energética se incrementa con la longitud de la hélice (Esquema 2.1.13).

⁷⁴ H. H. Davey, R. D. Lee, T. J. Marks, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4976-4979.

⁷⁵ H. Caro, *Angew. Chem.* **1898**, *11*, 845-846.

⁷⁶ B. G. Gowenlock, G. B. Richter Addo, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3315-3340.

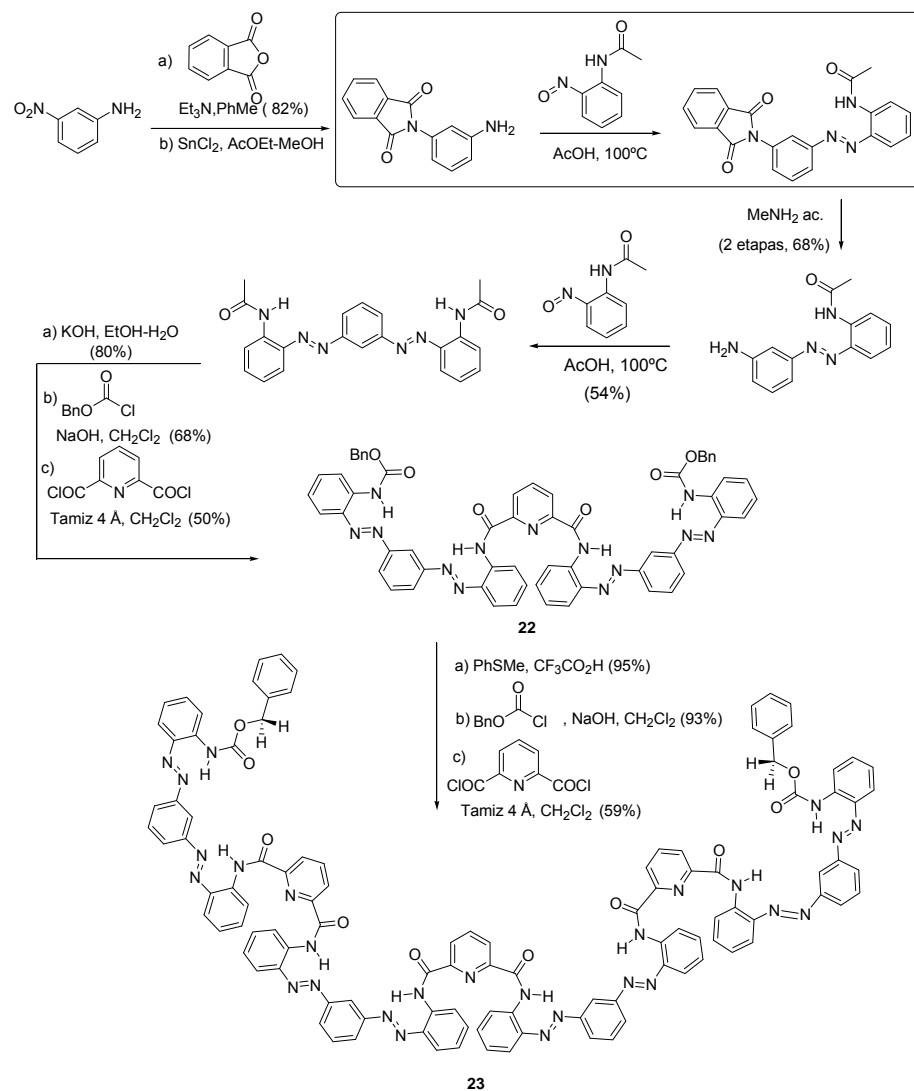
⁷⁷ Z. Zhu, J. H. Espenson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1326-1332.

⁷⁸ E. B. Mel'nikov, G. A. Suboch, E. Y. Belyaev, *Zh. Org. Khim.* **1995**, *31*, 1849-1851.

⁷⁹ a) S. Tollari, M. Cuscela, F. Porta, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1510-1511; b) A. Defoin, *Synthesis*, **2004**, 706-710.

⁸⁰ B. C. Yu, Y. Shirai, J. M. Tour, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10303-10310.

⁸¹ C. Tie, J. C. Gallucci, J. R. Parquette, *J Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1162-1171.

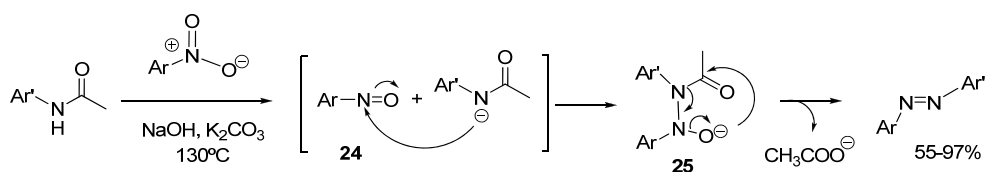


Esquema 2.1.13

También se pueden preparar los azocompuestos asimétricamente sustituidos por reacción de nitrocompuestos aromáticos (ArNO_2) y *N*-acilaminas aromáticas ($\text{Ar}'\text{NHAc}$).⁸²

El nitroso derivado **24**, formado por desoxigenación del nitrobenzono, reacciona con el anión de la acetanilida **25** dando lugar al azocompuesto con buenos rendimientos, después de la eliminación del acetato (Esquema 2.1.14).

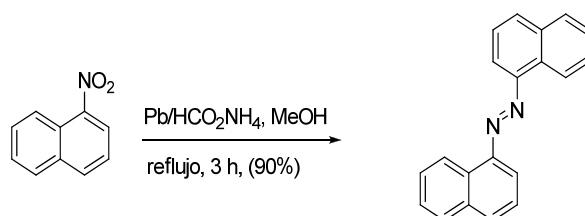
⁸² N. R. Ayyangar, S. N. Naik, K. V. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7253-7256.



Esquema 2.1.14

c) Acoplamiento reductor de nitroderivados aromáticos

A partir de nitrocompuestos aromáticos sustituidos se pueden obtener azobencenos simétricos, mediante reacciones de acoplamiento reductor. Los agentes reductores más utilizados son LiAlH_4 ,⁸³ NaBH_4 ,⁸⁴ Zn/NaOH ,⁸⁵ Bi ,⁸⁶ Bi-KOH ,⁸⁷ o $\text{Pb}/\text{HCO}_2\text{NH}_4$ ⁸⁸ (Esquema 2.1.15).



Esquema 2.1.15

También se han usado el diisopropilamido de magnesio,⁸⁹ FeO ,⁹⁰ pentacarbonil hierro/ CO ,⁹¹ el sistema $\text{MCl}_n\text{-Mg-THF}$ (donde $\text{MCl}_n = \text{TiCl}_4, \text{VCl}_3, \text{CrCl}_3, \text{MoOCl}_3, \text{WCl}_6$ o FeCl_3)⁹² o la reducción electroquímica con electrodos de Mg (Esquema 2.1.16).⁹³

⁸³ a) R. F. Nystrom, W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3738-3740; b) G. M. Badger, J. H. Seidler, B. Thomson, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3207-3211; c) N. Tamaoki, K. Ogata, K. Koseki, T. Yamaoka, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 5931-5942; d) Y. Norikane, K. Kitamoto, N. Tamaoki, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3907-3910.

⁸⁴ R. O. Hutchins, D. W. Lamson, L. Rufa, C. Milewski, B. J. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 803-806.

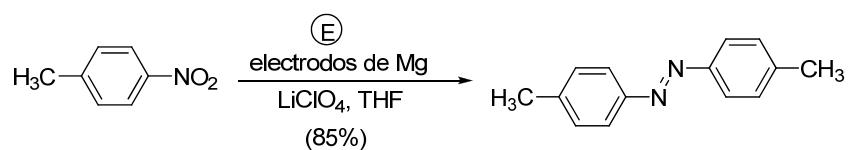
⁸⁵ a) H. E. Bigelow, D. B. Robinson, *Organic Syntheses*; Wiley: New York, 1955; Collect. Vol. III, 103-104; b) H. J. Shine, J. T. Chamness, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1232-1236; c) D. V. Banthorpe, A. Cooper, *J. Chem. Soc. (B)*, **1968**, (6), 605-609; d) K. Maie, M. Nakamura, K. Yamana, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2006**, 25(4-6), 453-462; e) A. Khan, S. Hecht, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4764-4774.

⁸⁶ S. Wada, M. Urano, H. Suzuki, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8254-8257.

⁸⁷ D. Dey Laskar, D. Projapati, J. S. Sandhu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 67-69.

⁸⁸ S. Gowda, D. C. Gowda, *Synthesis*, **2002**, 460-462.

⁸⁹ R. Sanchez, G. Vest, W. Scott, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4026-4027.



reducción electroquímica

Esquema 2.1.16

La propuesta mecanística mejor contrastada corresponde a la reducción de los nitrocompuestos en presencia de base (Esquema 2.1.17). El compuesto nitro aromático reacciona con el reductor para dar lugar a una mezcla del nitroso derivado y de la hidroxilamina correspondiente. En las condiciones básicas de reacción, ambos reactivos se convierten en dos aniones radicales que se acoplan, formando un enlace N-N y generando el intermedio N,N'-dihidroxisustituido. Esta especie evoluciona al azoxicompuesto tanto en medio ácido como básico acuoso, por pérdida de agua. Finalmente el azoxicompuesto se reduce en el medio de reacción para dar lugar al azocompuesto.⁹⁴

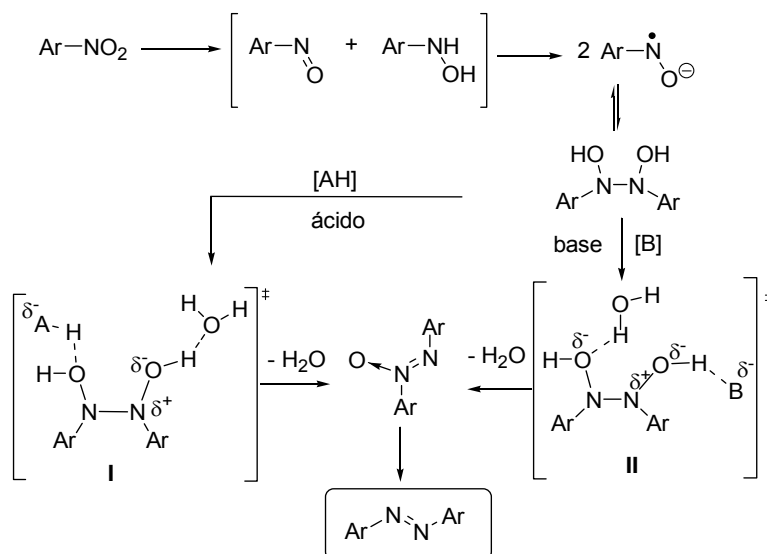
⁹⁰ D. L. Vivian, H. C. Waterman, *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 914-915.

⁹¹ J. E. Kmiecik, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2014-2020.

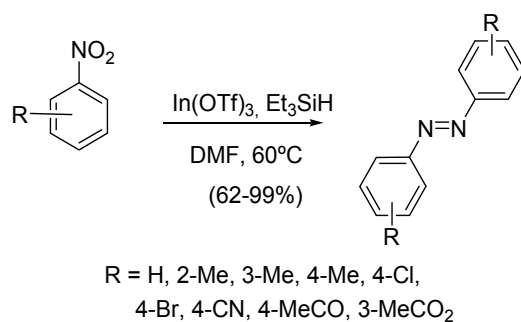
⁹² P. Sobota, T. Pluzinski, S. Rummel, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 939-942.

⁹³ S. Won, W. Kim, H. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27, 195-196.

⁹⁴ a) A. R. Becker, L. A. Sternson, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1708-1710; b) M. G. Pizzolatti, R. A. Yunes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 759-764.



Recientemente el grupo de Sakai ha preparado diferentes azobencenos simétricos a partir del correspondiente nitrobenceno empleado el sistema reductor $\text{In}(\text{OTf})_3/\text{Et}_3\text{SiH}$ (Esquema 2.1.18).⁹⁵

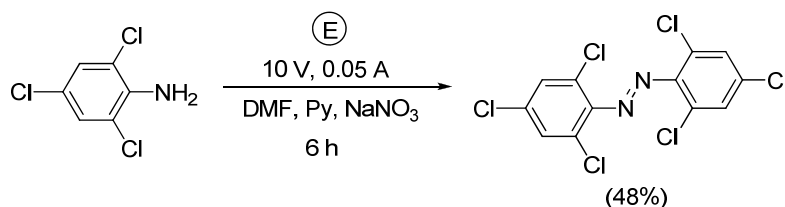


Esquema 2.1.18

⁹⁵ N. Sakai, K. Fujii, S. Nabeshima, R. Ikeda and T. Konakahara, *Chem. Commun.* **2010**, 3173.

d) Oxidación de anilinas

En 1972, se describió la oxidación electroquímica de aminas aromáticas como un nuevo método para acceder a azocompuestos aromáticos (Esquema 2.1.19), aunque el procedimiento daba lugar a los azobencenos con bajos rendimientos (4-48%).⁹⁶



Esquema 2.1.19

Entre los distintos agentes oxidantes utilizados para la obtención de azocompuestos a partir de aminas aromáticas se ha descrito el uso de perborato sódico (NaBO₃)/AcOH,⁹⁷ KMnO₄ soportado sobre sulfato de cobre (II) pentahidratado,⁹⁸ [C₁₆H₃₃N(CH₃)₃]₂Cr₂O₇⁹⁹ y NaOCl.¹⁰⁰ El sistema oxidante H₂O₂/Na₂WO₄ también se ha empleado con éxito para preparar azobencenos *orto,orto*-disustituídos **27** (Esquema 2.1.20),¹⁰¹ con buenos rendimientos. La reacción comienza con la oxidación de la anilina al azo dióxido **26** y posterior reducción con Si₂Cl₆ al azocompuesto **27**.¹⁰²

⁹⁶ S. Wawzonek, T. W. McIntyre, *J. Electrochem. Soc.* **1972**, *119*, 1350-1352.

⁹⁷ S. M. Mehta, M. V. Vakilwala, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 563-564.

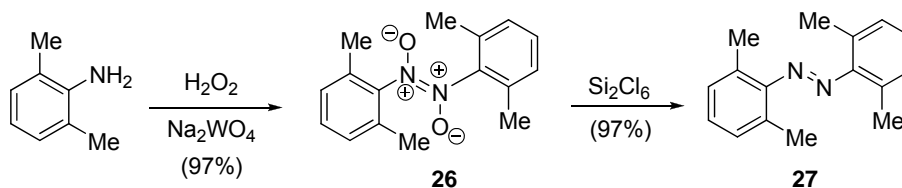
⁹⁸ N. A. Noureldin, J. W. Bellegarde, *Synthesis*, **1999**, 939-942.

⁹⁹ S. Patel, B. K. Mishra, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1371-1372.

¹⁰⁰ E. T. McBee, G. W. Calundann, C. J. Morton, T. Hodgins, E. P. Wesseler, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3140-3143.

¹⁰¹ a) J. C. Stowell, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3055-3056; b) J. C. Stowell, C. M. Lau, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1614-1615.

¹⁰² a) J. P. Snyder, M. L. Heyman, E. N. Suci, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1395-1405; b) F. D. Greene, K. E. Gilbert, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1409-1415; c) H. Olsen, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1524-1536.

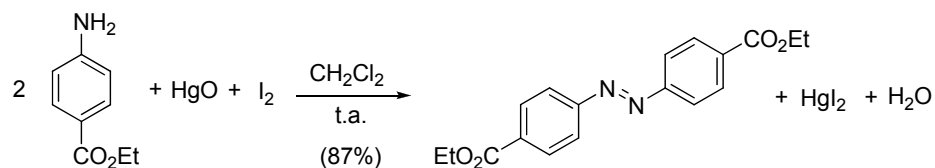


Esquema 2.1.20

La oxidación de aminas aromáticas para dar azobencenos se ha llevado a cabo con una amplia variedad de oxidantes como Ag_2CO_3 ,¹⁰³ Ag_2O ,¹⁰⁴ AgO , AgMnO_4 ,¹⁰⁵ peróxido de níquel,¹⁰⁶ MnO_2 ,¹⁰⁷ NaBO_3 ,¹⁰⁸ $\text{Pb}(\text{OAc})_4$,¹¹⁰ BaMnO_4 ,¹¹¹ $\text{Ce}(\text{OH})_3\text{O}_2\text{H}$,¹¹² permanganato de bis(2,2'-bipiridil)cobre (II) (BBCP),¹¹³ $\text{Hg}(\text{OAc})_2$,¹¹⁴ KO_2 ,¹¹⁵ reactivos de yodo hipervalente $[\text{PhI}(\text{OAc})_2]$.¹¹⁶ También se han descrito oxidaciones aeróbicas en distintas condiciones ($\text{O}_2\text{-KO}^t\text{-Bu}$,¹¹⁷ $\text{O}_2\text{-Cu}_2\text{Cl}_2\text{-Piridina}$,¹¹⁸ $\text{O}_2/\text{Co}_3\text{O}_4$,¹¹⁹ peroxidasa/ H_2O_2 ,¹²⁰ O_2/CuCl ¹²¹ y $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$.^{122,123}).¹²⁴ El ejemplo indicado en el Esquema

- ¹⁰³ a) M. Hedayatullah, J. P. Dechatre, L. Denivelle, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 2039-2042;
¹⁰⁴ b) M. Fetizon, M. Golfier, R. Milcent, I. Papadakis, *Tetrahedron*, **1975**, 31, 165-170.
¹⁰⁵ B. Ortiz, P. Villaneuva, F. Walls, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2748-2750.
¹⁰⁶ H. Firouzabadi, B. Vessal, M. Naderi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1847-1850.
¹⁰⁷ K. Nakagawa, T. Tsuji, *Chem. Pharm. Bull.*, **1963**, 11, 296-301.
¹⁰⁸ a) O. H. Wheeler, D. Gonzalez, *Tetrahedron*, **1964**, 20, 189-193; b) E. F. Pratt, T. P. McGovern, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1540-1543; c) H. K. Hombrecher, K. Lüdtkke, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 9489-9494; d) A. M. Caamaño, M. E. Vazquez, J. Martínez Costas, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3104-3107; e) Y. Norikane, N. Tamaoki, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2595-2598.
¹⁰⁹ S. M. Mehta, M. V. Vakilwala, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 563-564.
¹¹⁰ a) P. Santurri, F. Robbins, R. Stubbings, *Org. Synth. Coll. Vol.* 5, 1973, 341-343; b) Y. Ogata, H. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 635-636.
¹¹¹ E. Baer, A. L. Tosoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2857-2858.
¹¹² H. Firouzabadi, Z. Mostafavipoor, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 914-917.
¹¹³ H. Firouzabadi, N. Iranpoor, *Synth. Commun.* **1984**, 14, 875-882.
¹¹⁴ H. Firouzabadi, A. R. Sardarian, M. Naderi, B. Vessal, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 5001-5004.
¹¹⁵ J. Knabe, H. Roloff, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 3452-3455.
¹¹⁶ G. Crack, M. I. H. Makin, *Aust. J. Chem.* **1984**, 37, 845-855.
¹¹⁷ K. H. Pausacker, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1989-1990.
¹¹⁸ L. Horner, J. Dehnert, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 786-797.
¹¹⁹ a) A. P. Terent'ev, Y. D. Mogilyanskiĭ, *Chem. Abst.* **1956**, 50, 4807e; b) K. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, 32, 777-780, 780-783; c) M. Ghedini, D. Pucci, F. Neve, *Chem. Commun.* **1996**, 137-138.
¹²⁰ J. S. Belew, C. Garza, J. W. Mathieson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 634-635.
¹²¹ G. M. K. Hughes, B. C. Saunders, *J. Chem. Soc.* **1954**, 4630-4634.
¹²² a) T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5612-5613; b) B. Jousselme, P. Blanchard, N. Gallego-Planas, E. Levillain, J. Delaunay, M. Allain, P. Richomme, J. Roncali, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5297-5306.

2.1.21, corresponde a la oxidación con el sistema HgO-I₂,¹²⁵ que proporciona el azocompuesto con un 87% de rendimiento.



Esquema 2.1.21

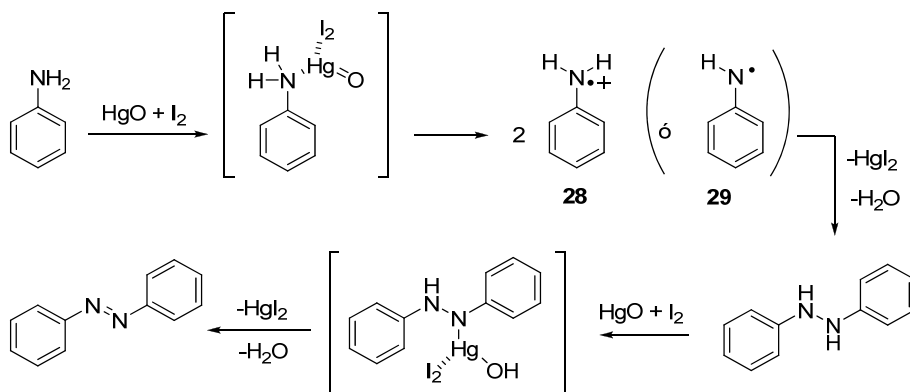
La oxidación de la anilina se inicia con la formación de una especie asociada entre el átomo de nitrógeno y el HgO electrófilo con el I₂. A partir de esta especie, tiene lugar la transferencia de uno o dos electrones, generándose los intermedios radicalícos **26** ó **27**, que dan finalmente lugar a la dimerización de anilina. El hidrazobenceno así formado sufre una nueva oxidación con HgO-I₂ para originar finalmente el azobenceno (Esquema 2.1.22).

¹²² J. C. Stowell, C. M. Lau, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1614-1615.

¹²³ a) G. Schultz, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 463-478; b) E. Haselbach, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 1526-1543; c) V. R. Holland, B. C. Saunders, F. L. Rose, A. L. Walpole, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 3299-3302; d) J. L. Pinkus, L. S. Goldman, *J. Chem. Educ.* **1977**, *54*, 380-381.

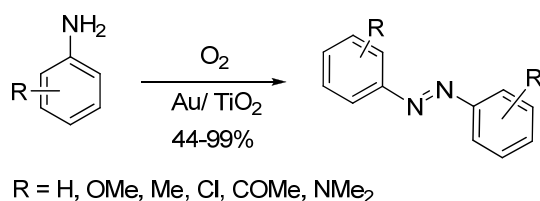
¹²⁴ M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, **1990**, 234-242.

¹²⁵ K. Orito, T. Hatakeyama, M. Takeo, S. Uchiito, M. Tokuda, H. Suginome, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 8403-8410.



Esquema 2.1.22

Esta metodología presenta un problema medioambiental, ya que la mayoría de las oxidaciones de anilinas requieren el uso de metales de forma estequiométrica. En este sentido cabe destacar el procedimiento descrito recientemente por Corma y col.¹²⁶ empleando oxígeno como agente de oxidación y nanopartículas de oro soportadas en dióxido de titanio (Au/TiO₂) como catalizador heterogéneo, obteniéndose los azobencenos con rendimientos por encima del 98%. (Esquema 2.1.23). La reacción permite la formación de azobencenos asimétricamente sustituidos a partir de anilinas diferentemente sustituidas con grupos dadores o aceptores de electrones.

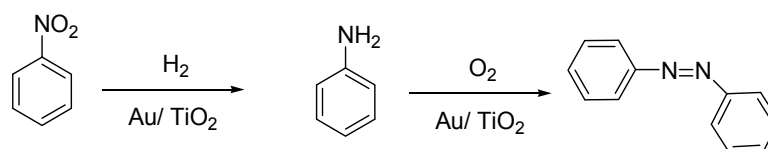


Esquema 2.1.23

Combinando este método con la hidrogenación quimioselectiva en presencia de Au/TiO₂ es posible obtener los correspondientes azobencenos a partir de nitrobenzenos

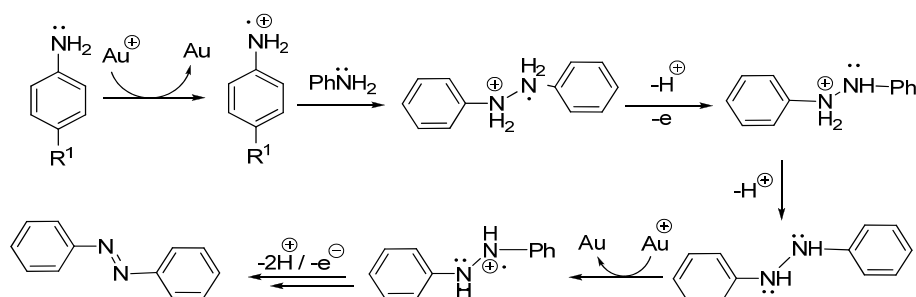
¹²⁶ A. Corma, H. García, *Science* **2008**, 22, 1661-1664.

aromáticos previa reducción a las correspondientes anilinas y posterior oxidación¹²⁷ (Esquema 2.1.24).



Esquema 2.1.24

El mecanismo propuesto de la reacción propuesto se detalla en el (Esquema 2.1.25).



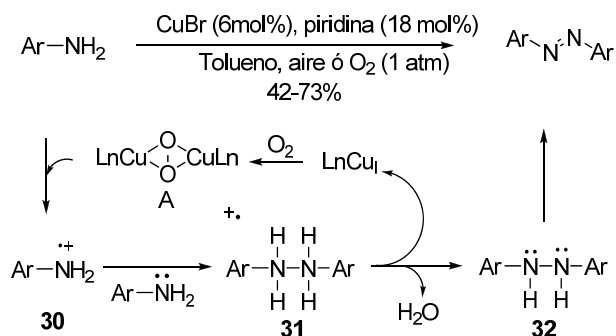
Esquema 2.1.25

El primer paso consiste en una abstracción de un electrón de la anilina por parte del Au^+ formándose un catión radical. El acoplamiento posterior del catión radical de la anilina con una anilina neutra origina un enlace sigma produciéndose un nuevo catión radical. Después, tras la pérdida de dos protones y un electrón se forma una hidracina que es más fácilmente oxidable que la anilina inicial y que rápidamente se convierte en el azobenceno final.

Recientemente Zhang y col. han descrito un método de síntesis de azobencenos basado en la oxidación de anilinas empleando sales de cobre (I) y aire (Esquema 2.1.26).¹²⁸

¹²⁷ A. Corma, P. Serna, *Science* **2006**, 313, 332-334.

¹²⁸ C. Zhang, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6174.



Esquema 2.1.26

La sal de cobre se asocia inicialmente con el ligando y se oxida con oxígeno para dar un complejo de Cu(II) (A) más reactivo. Este complejo provoca la oxidación de la anilina dando lugar al catión radical **30** cuyo acoplamiento con otra molécula de anilina origina el compuesto **31** que pierde dos protones y un electrón para dar **32**. El compuesto **32** se oxida con el complejo A o con oxígeno para dar el azocompuesto final.

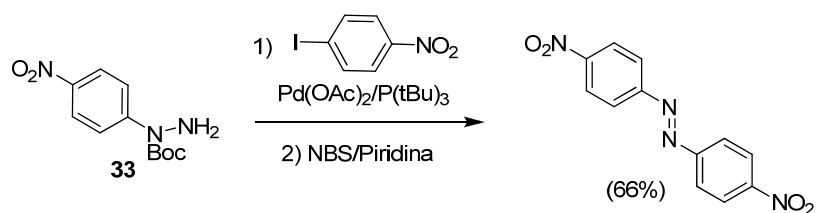
e) Otros métodos de síntesis de azocompuestos.

Acoplamiento de arilhidracinas catalizado por paladio.

Aunque los métodos de síntesis comentados hasta ahora son los más generales, existen otros que también dan acceso a los azocompuestos.

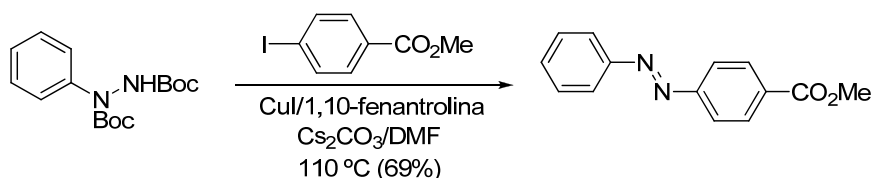
En el año 2003 apareció descrito en la bibliografía, un nuevo método de síntesis de azocompuestos, que implica la reacción de acoplamiento de *N*-Boc arilhidracinas **33** con haluros de arilo catalizada por Pd (Esquema 2.1.27). Las mezclas resultantes fueron directamente oxidadas con NBS/piridina en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, para dar lugar a los azobencenos con unos rendimientos que oscilan entre 35 y 84%.¹²⁹

¹²⁹ Y-K. Lim, K-S. Lee, C-G. Cho, *Org. Lett.* **2003**, 5, 979-982.



Esquema 2.1.27

Posteriormente, los mismos autores describieron un acoplamiento catalizado por $\text{Cu}(\text{I})$ de N,N' -bis-Boc arilhidracinas con haluros de arilo para dar lugar a las N,N' -bis-Boc diarilhidracinas, las cuales son oxidadas a los azobencenos en presencia de $\text{Cu}(\text{I})$ y una base (Esquema 2.1.28). Una prolongada calefacción de la reacción inicial de acoplamiento da lugar directamente al azocompuesto en un sólo paso de reacción (43-69% de rendimiento).¹³⁰ Estos autores han publicado recientemente la síntesis de azobencenofanos aplicando este mismo procedimiento.¹³¹

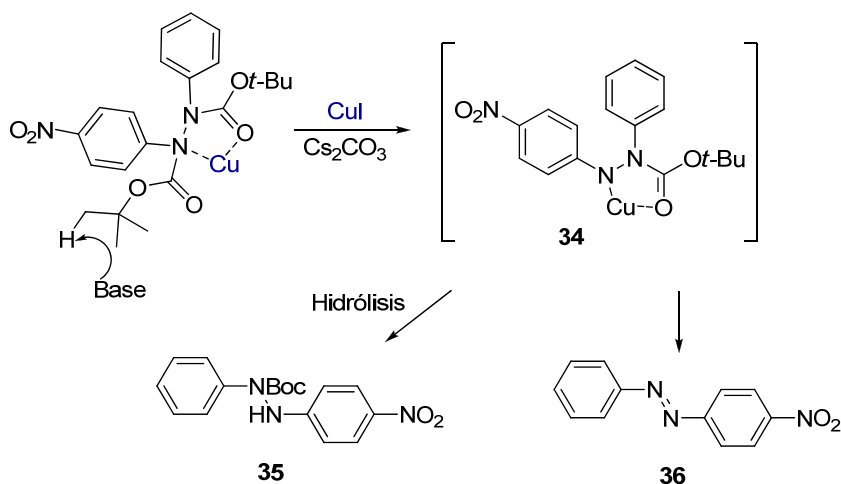


Esquema 2.1.28

El mecanismo de esta reacción no está todavía totalmente determinado. La etapa de oxidación podría proceder a través de la eliminación previa de un grupo Boc. Por cromatografía en placa fina, se observó que toda la diaril hidracina N -Boc inicialmente formada, evolucionaba hacia un producto más polar cuya estructura podría corresponder a **34**, ya que se aísla la diaril hidracina mono-Boc protegida **35** en la hidrólisis de la reacción, antes de la transformación al azocompuesto menos polar **36** (Esquema 2.1.29).

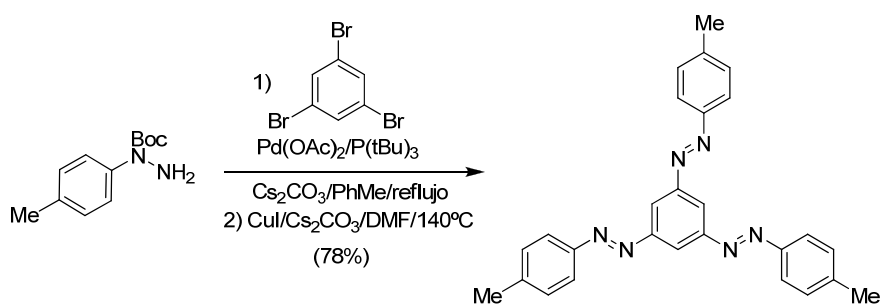
¹³⁰ K.-Y. Kim, J.-T. Shin, K.-S. Lee, C. G. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 117-120.

¹³¹ H. M. Kang, H. Y. Kim, J. W. Jung, C. G. Cho, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 679-682.



Esquema 2.1.29

También se ha logrado llevar a cabo la síntesis de 1,3,5-tris-azobencenos a partir de 1,3,5-trihalobencenos, por un acoplamiento catalizado por Pd de *N*-Boc arilhidracinas y posterior oxidación con Cu(I). La oxidación de las tris-arilhidrazidas inicialmente formadas, produce el azobenceno como una mezcla de los cuatro posibles isómeros *E/Z* de los 1,3,5-tris-azobencenos (Esquema 2.1.30).¹³²



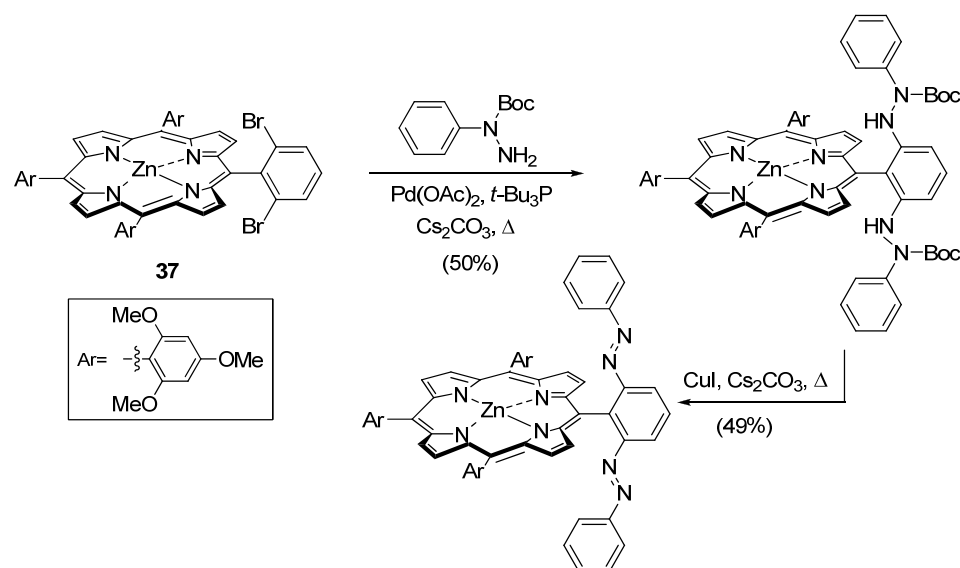
Esquema 2.1.30

Empleando esta metodología, el grupo de Hecht,¹³³ incorporó dos unidades de azobenceno en un esqueleto de tetrafenilporfirina. Así, la tetrafenilporfirina **37** que posee

¹³² Y-K Lim, S. Choi, K. B. Park, C. G. Cho, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2603-2606.

¹³³ M. V. Peters, R. Goodard, S. Hecht, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7846-7849.

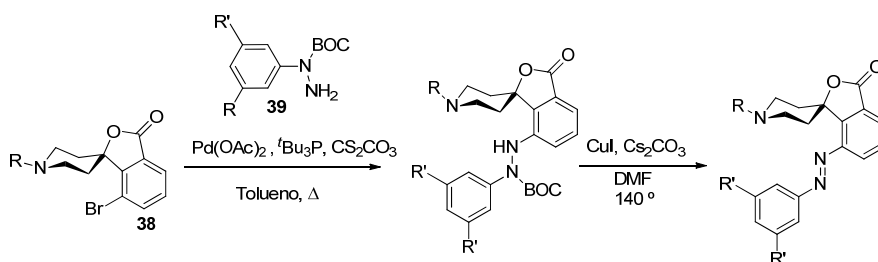
un fragmento de 1,3-dibromobenceno, se acopla con la fenilhidracina *N*-Boc monoprotendida en presencia de un catalizador de Pd y una base, para dar lugar al sistema que posee dos fragmentos de *N*-Boc-diarilhidracina, cuyo tratamiento con Cu(I) conduce a la síntesis de los azocompuestos (Esquema 2.1.31). El compuesto final presenta una geometría en la que los azobencenos se sitúan por encima y por debajo del plano del macrociclo.



Esquema 2.1.31

Este mismo grupo ha sintetizado¹³⁴ un azobenceno con un anillo de piperidina en su estructura. La reacción de acoplamiento catalizada por Pd entre el bromo derivado **38** y la *N*-Boc-arilhidracina **39**, genera la *N*-Boc-diarilhidracina, que es posteriormente oxidada con sales de Cu (I).

¹³⁴ M. V. Peters, R. S. Stoll, A.s Kühn, S. Hecht *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5968-5972.

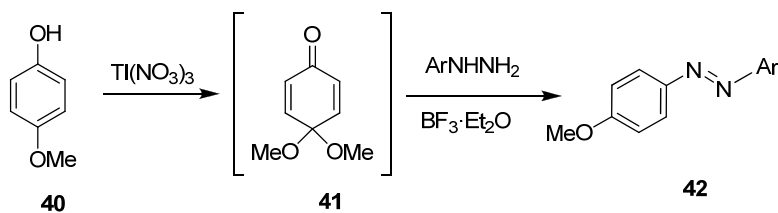


Esquema 2.1.32

Reacción de derivados de quinona con arilhidracinas

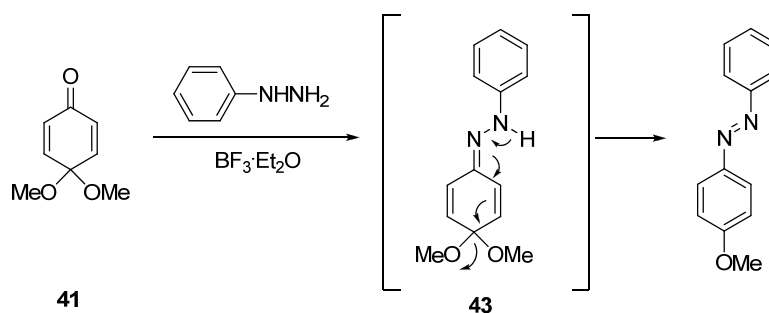
Otro de los métodos que permiten acceder a los azocompuestos aromáticos se basa en la reacción entre acetales de quinona y arilhidracinas.

En 1978 Taylor y McKillop realizaron un estudio sobre la transformación del 4-metoxifenol **40** en azocompuestos aromáticos de tipo **42**, a través de la formación intermedia de monoacetales de *p*-benzoquinona **41** por reacción con sales de talio y posterior tratamiento con arilhidracinas, en presencia de un ácido de Lewis como catalizador (Esquema 2.1.33).⁵⁵



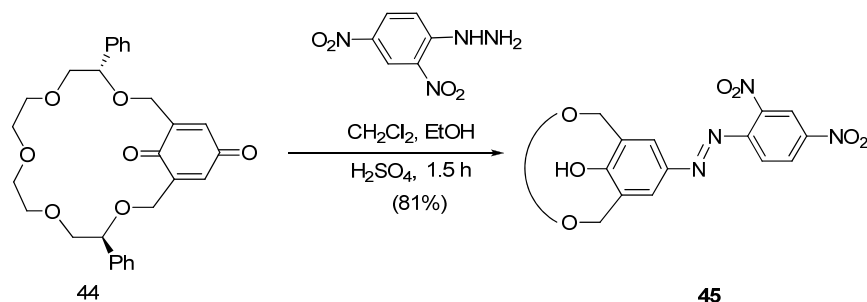
Esquema 2.1.33

El mecanismo propuesto para esta transformación supone la reacción del monoacetal **41** con la hidracina, para dar lugar a una hidrazona **43** que posee un hidrogeno ácido en posición α al grupo $C=N$, que se pierde en un proceso de aromatización espontáneo, en el que se elimina MeOH (Esquema 2.1.34).



Esquema 2.1.34

Las benzoquinonas también reaccionan con arilhidracinas, generalmente en medios ácidos fuertes. En el ejemplo recogido en el Esquema 2.1.35, la reacción entre la *p*-benzoquinona que contiene un éter corona **44** y la 2,4-dinitrofenilhidracina en presencia de H_2SO_4 , da lugar al compuesto éter corona azofenólico **45** con un 81% de rendimiento.¹³⁵



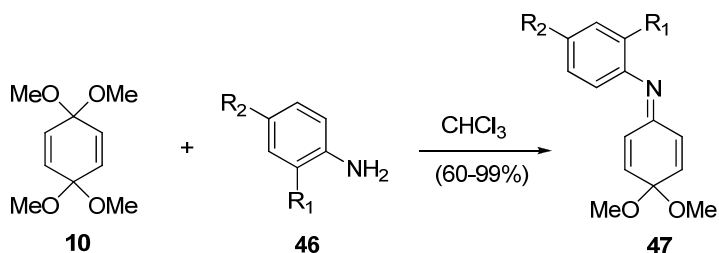
Esquema 2.1.35

2.2 ANTECEDENTES DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Como se había indicado en el capítulo de introducción, en el año 1999, en nuestro grupo de investigación se había descrito un nuevo método de síntesis de iminas a partir de acetales y anilinas. El método se hizo extensivo a los acetales de *p*-benzoquinona **10**

¹³⁵ a) K. Naemura, T. Wanebe, K. Hirose, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, 8, 873-882.

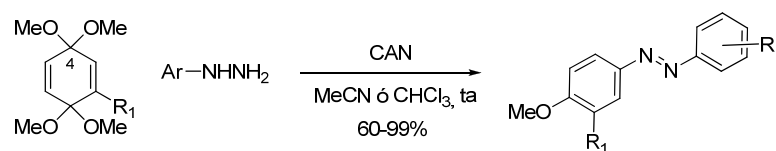
que por reacción con una amina aromática **46**,⁵³ conducían a la formación de acetales de *p*-benzoquinonimina **47** (Esquema 2.2.1).



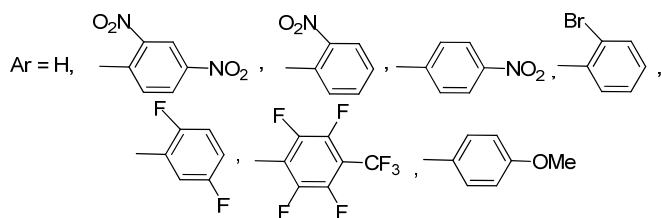
Esquema 2.2.1

Aunque el mecanismo de esta reacción no se pudo establecer con detalle, las evidencias experimentales disponibles sugerían que el proceso debe iniciarse por un catión radical en la anilina, que se debe formar *in situ* en un proceso de oxidación con transferencia de un electrón, pudiendo actuar dicho catión radical como ácido, catalizando la reacción por activación del grupo acetal de **10**.⁵³

Teniendo en cuenta estos resultados, y la posibilidad que ofrecen las aril hidracinas de formar cationes radicales,⁵³ a continuación se investigó el comportamiento de arilhidracinas con bisacetales de *p*-benzoquinona con el fin de obtener las correspondientes hidrazonas derivadas del acetal de la benzoquinona. Sin embargo, la reacción entre la arilhidracinas y el bisacetal de *p*-benzoquinona, en presencia de nitrato cérico amónico (NH₄)₂[Ce(NO₃)₆] (CAN) como catalizador del proceso, dio lugar a la formación exclusiva de azobencenos.(Esquema 2.2.2).^{56,57} Cuando el bisacetal de *p*-benzoquinona se encontraba 2-sustituido (R₁ ≠ H) la reacción mostró ser altamente regioselectiva, dando lugar al producto de adición sobre el acetal en el carbono C-4, menos congestionado.

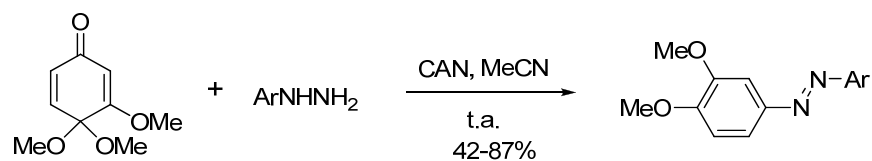


R₁ = H, OMe, SO_p-Tol



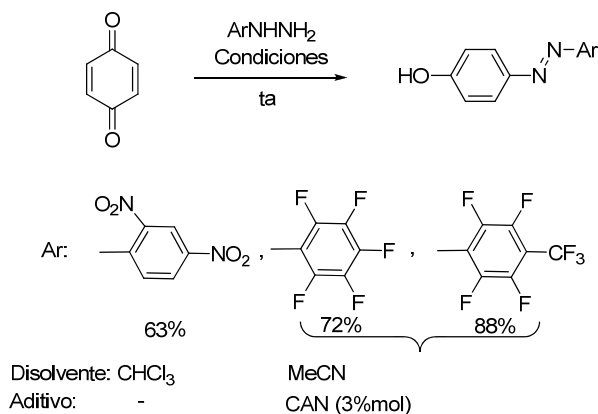
Esquema 2.2.2

La metodología se extendió a otros derivados de quinona, tales como los, monoacetales de *p*-benzoquinona o las propias *p*-benzoquinonas (Esquema 2.2.3, Esquema 2.2.4).¹³⁶ Al igual que en el caso de los bisacetales de benzoquinona los mejores resultados se obtuvieron empleando arilhidrazinas atractoras de electrones en presencia de una cantidad catalítica de CAN.



Esquema 2.2.3

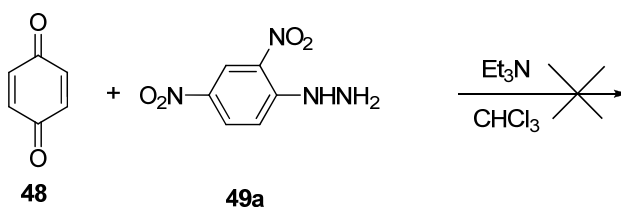
¹³⁶ E. Merino, *Tesis doctoral*, Universidad Autónoma de Madrid, **2007**.



Esquema 2.2.4

El conjunto de estos resultados indican que la síntesis de azocompuestos por reacción directa entre benzoquinonas y arilhidracinas sólo es factible y útil cuando las arilhidracinas poseen sustituyentes atractores de electrones y sugieren su acción catalítica, actuando como ácidos.

Con el fin de comprobar si la formación de los azocompuestos a partir de la quinona transcurre a través de la formación previa de una especie ácida que cataliza el proceso, se intentó llevar a cabo la reacción entre la *p*-benzoquinona **48** y la 2,4-dinitrofenilhidracina **49a** en presencia de Et_3N (Esquema 2.2 5). En ninguno de los experimentos realizados adicionando entre 0.5 y 1.5 equivalentes de Et_3N , se observó la formación del azocompuesto **50**. Esta observación sugiere que la reacción debe transcurrir también a través de un proceso de catálisis ácida.



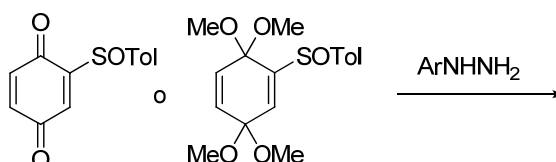
Esquema 2.2 5

Por lo tanto, parece razonable suponer que inicialmente la quinona ha de estar activada por un ácido para que se pueda dar esta reacción. Como consecuencia, el mecanismo de esta síntesis debe ser análogo al de las reacciones de las anilinas con los acetales y por tanto el proceso debe iniciarse por la formación de un catión radical en la

anilina, que se debe generar *in situ* en un proceso de oxidación con transferencia de un electrón. Este *cation radical* puede actuar como ácido, catalizando la reacción por activación de un grupo carbonilo de **48**.⁵³

2.3 RESULTADOS.

Con estos antecedentes, la síntesis de los azocompuestos *p*-tolilsulfinil sustituidos objeto de esta tesis doctoral, se llevó a cabo aplicando el método previamente descrito, basado en las reacciones entre la *p*-benzoquinona o los acetales de quinona sulfinil sustituidos y las arilhidracinas, de acuerdo con el siguiente esquema general (Esquema 2.3. 1).



Esquema 2.3. 1

Esta metodología requería la síntesis inicial de los sulfóxidos derivados de las quinonas que se llevó a cabo como se indica en los siguientes apartados.

2.3.1- SÍNTESIS DE 3 y 2-*p*-TOLILSULFINILAZOCOMPUESTOS ENANTIOPUROS.

2.3.1.1- Síntesis de (S)-3-*p*-tolilsulfinilazocompuestos.

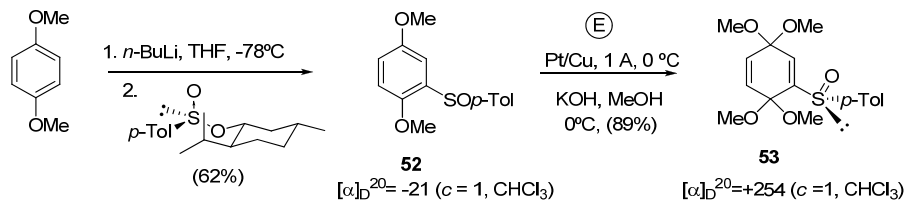
La síntesis de los acetales de *p*-benzoquinona *p*-tolilsulfinil sustituidos enantiopuros, necesarios como sustratos de partida, se llevó a cabo empleando la metodología descrita en nuestro grupo de investigación⁵⁷ basada en el esquema de reacciones que se indica a continuación (Esquema 2.3.2).

La secuencia sintética se inició a partir del 1,4-dimetoxibenceno **51**. El sulfóxido enantiopuro se introdujo en el esqueleto aromático de este sustrato aplicando la síntesis de Andersen.¹³⁷ Así, la *orto*-litiación del 1,4-dimetoxibenceno, seguida de sulfinilación por tratamiento con *p*-toluenosulfinato de mentilo¹³⁸ originó el derivado con el sulfóxido **52**. Es importante señalar que la reacción ha de llevarse a cabo a -78 °C para que la sustitución nucleófila sobre el *p*-tolilsulfinato de mentilo se produzca con inversión total de la configuración del átomo de azufre y el producto resulte enantiopuro. El (S)-1,4-dimetoxi-2-

¹³⁷ K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5637–5646.

¹³⁸ G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis* **1987**, 173.

(*p*-tolilsulfinil)benceno **52**,¹³⁹ pudo aislarse puro por cromatografía en columna con un rendimiento del 62% y un exceso enantiomérico mayor del 98%. Posteriormente, la oxidación anódica de **52** empleando MeOH como disolvente y KOH como electrolito a 2 V y 1 A, condujo al bisacetal de *p*-benzoquinona (S)-3,3,6,6-tetrametoxi-1-*p*-tolilsulfinil-1,4-ciclohexadieno **53**¹⁴⁰ con un 89% de rendimiento.



Esquema 2.3.2

A continuación, se llevó a cabo la síntesis de los correspondientes sulfinil azoderivados enantioméricamente puros por reacción de distintas arilhidracinas **49a-g** con el (SS)-1-*p*-tolilsulfinil-3,3,6,6-tetrametoxi-1,4-ciclohexadieno **53**, en presencia de una cantidad catalítica de CAN (3-8 mol %) en MeCN seco.

En todos los casos, se obtuvieron exclusivamente los (SS)-3'-*p*-tolilsulfinilazobencenos con rendimientos entre buenos y excelentes (44 a 94%). Los resultados se recogen en la siguiente **Tabla 2.3 1**.

¹³⁹ a) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, *Synthesis* **1992**, 651-653. (b) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4003-4006.

¹⁴⁰ M. C. Carreño, J. L. García Ruano, J. M. Mata, A. Urbano, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 605-614.

Tabla 2.3.1 Reacción del bisacetal **53** enantioméricamente puro con diferentes hidracinas.

53 $[\alpha]_D^{20} = +254$ ($c = 1$, CHCl_3) **54**

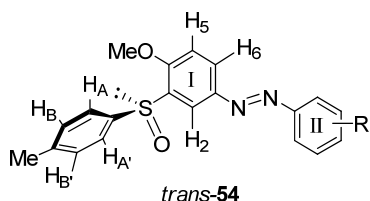
Entrada	ArNHNH ₂	$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3)	Tiempo	Azobenceno (Rdto)	
1		+425 ($c = 0.024$)	30 min	54a	65%
2		+570 ($c = 0.010$)	3 h	54b	44%
3		+540 ($c = 0.010$)	3 h	54c	60%
4		+277 ($c = 0.048$)	22 h	54d	60%
5		+519 ($c = 0.016$)	2.5 h	54e	94%
6		+285 ($c = 0.016$)	2 h	54f	87%
7		+273 ($c = 0.011$)	2 h	54g	69%

Como puede observarse, el proceso resultó totalmente regioselectivo, ya que en todos los casos la reacción de la arilhidracina se produjo exclusivamente sobre el acetal de quinona menos impedido, dando lugar exclusivamente a los azocompuestos 3-sulfinil sustituidos. La pureza enantiomérica de los derivados **54** obtenidos se comprobó por

HPLC (Daicel Chiralpak OD, hexano/ⁱPrOH 80:20, flujo 0.6 ml/min) para el compuesto **54g** (> 99%).

Las estructuras de todos los azobencenos obtenidos se asignaron de acuerdo con sus datos espectroscópicos, fundamentalmente de ¹H-RMN.

En el Esquema 2.3.3 se indican los parámetros de ¹H-RMN más significativos para la asignación estructural de los azocompuestos **54**. Los desplazamientos de los protones del anillo I se asignaron de acuerdo con la multiplicidad de las señales de ¹H-RMN, mientras que el desplazamiento del sistema AA'BB' del tolilo se asignó por proximidad al sulfóxido.



trans-**54**

δ_{trans} (ppm)	54a	54b	54c	54d	54e	54f	54g
H-2	8.62	8.59	8.56	8.61	8.60	8.57	8.60
H-6	8.00	8.02	7.98	8.00	8.03	8.02	8.06
Tol(AA')	7.63	7.62	7.61	7.65	7.64	7.62	7.61
Tol(BB')	7.25	7.22	7.20	7.25	7.16	7.24	7.23
H-5	6.99	6.96	6.94	6.99	6.97	6.99	7.00

Esquema 2.3.3

En todos los casos el valor de δ de H-2 comparado con el de H-6 indica que el primero (H-2) aparece mucho más desapantallado a pesar de encontrarse los dos en disposición vecinal al grupo azo. Esto se puede explicar teniendo en cuenta una disposición 1,3 paralela del oxígeno sulfínico con respecto al H-2 vecinal,¹⁴¹ muy favorecida.

¹⁴¹ S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7399-7400.

La estructura del azocompuesto **54g** fue además confirmada por difracción de rayos X (Figura 2.3.1).

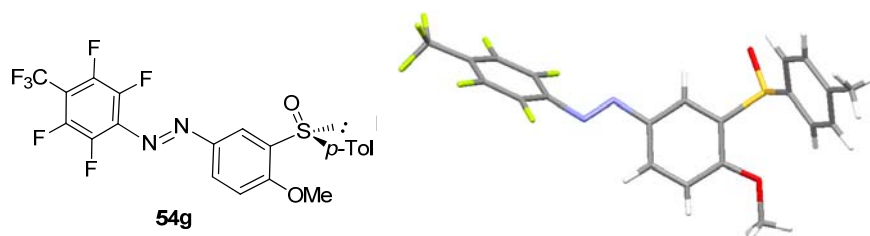
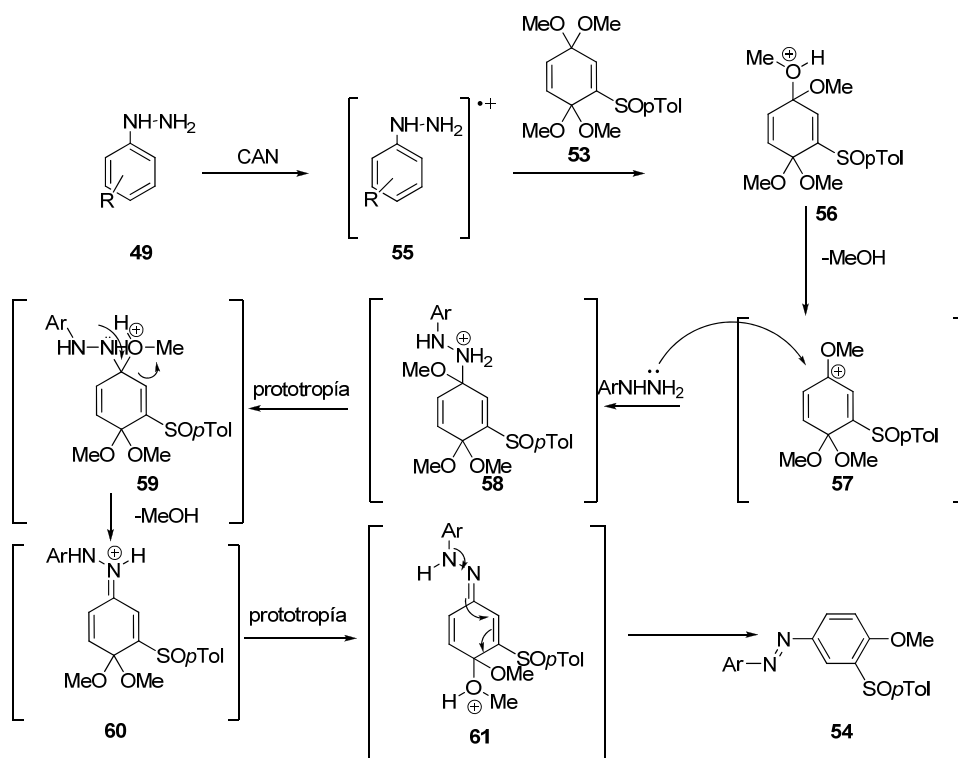


Figura 2.3.1

Esta estructura reveló que el azocompuesto **54g** no posee la disposición coplanar característica de los *trans* azobencenos. Por el contrario, este sistema presenta un ángulo de torsión de 18.54 y 45.74 entre los planos del fragmento $N=N$ y del anillo de arilo sulfinil sustituido y el del perfluorotolilo, respectivamente.

Además, como ya se adelantó sobre la base de los desplazamientos químicos, se confirma que el sulfóxido adopta una disposición 1,3 paralela del oxígeno sulfinílico con respecto al átomo de hidrógeno vecinal, (conformación *s-cis*), que corresponde a la conformación más estable en sulfóxidos aromáticos y vinílicos.

La propuesta mecanística que se adelantó en los antecedentes del grupo de investigación puede explicar perfectamente los resultados obtenidos (Esquema 2.3. 4) en esta síntesis. Un mecanismo razonable supone la formación inicial de un catión radical por oxidación de la arilhidracina **49** con CAN, que podría actuar como catalizador ácido activando el grupo acetal por formación de la especie **56**.

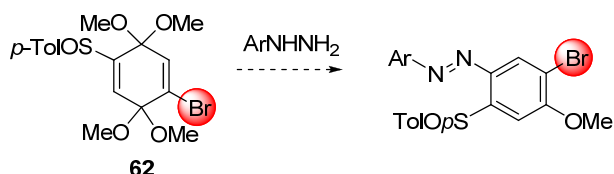


Esquema 2.3. 4

La elevada acidez de los cationes radicales derivados de arilhidracinas,⁵³ se ve incrementada por la existencia de sustituyentes atractores de electrones en el anillo aromático. La protonación del bisacetal **53** se ve por esta razón favorecida con los cationes radicales derivados de las hidracinas **49** que soportan este tipo de sustituyentes. Probablemente el grupo acetal que se protone con más facilidad, es el contiguo al sustituyente menos voluminoso; en este caso el alejado del sulfóxido. Después de perder una molécula de metanol, el catión oxocarbonio generado **57** podría sufrir el ataque nucleófilo de la hidracina. En esta etapa, se inicia la formación de una hidrazona intermedia **61**. La oxidación de la hidrazona acompañada de la pérdida de metanol explica la formación del azocompuesto final, muy favorecida por la alta conjugación del azocompuesto resultante.

2.3.1.2- Síntesis de (S)-2-*p*-tolilsulfinilazocompuestos.

Los resultados obtenidos hasta ahora indicaban que las reacciones de las arilhidracinas sobre los correspondientes acetales de *p*-benzoquinona eran muy sensibles a la sustitución del esqueleto de benzoquinona. Así como se acaba de comentar, la reacción con los bisacetales de quinona 2-sulfinil sustituidos tenía lugar exclusivamente sobre el acetal menos impedido para dar lugar a los 3-(*p*-tolilsulfinil)azobencenos. Para la preparación de 2-(*p*-tolilsulfinil)azobencenos se pensó dirigir la regioselectividad de la reacción introduciendo en el esqueleto del bisacetal de la *p*-benzoquinona un sustituyente más voluminoso que el sulfóxido que provocara una mayor congestión estérica sobre el grupo acetal más cercano. Con este fin, un átomo de Bromo, voluminoso, parecía adecuado. Además, la síntesis de los acetales de *p*-benzoquinona bromosustituidos a través de la oxidación anódica de un precursor aromático bromosustituido ya era conocida.¹⁴² Así, se planteó la posibilidad de sintetizar el bisacetal de *p*-benzoquinona 2-bromo-5-*p*-tolilsulfinil sustituido **62**, con el fin de estudiar la regioselectividad de su reacción con arilhidracinas y establecer si el volumen del bromo era capaz de bloquear, por congestión estérica, la reactividad del acetal vecino y así obtener los 2-(*p*-tolilsulfinil)azobencenos con el sulfóxido en posición relativa orto al grupo azo.



Esquema 2.3.5

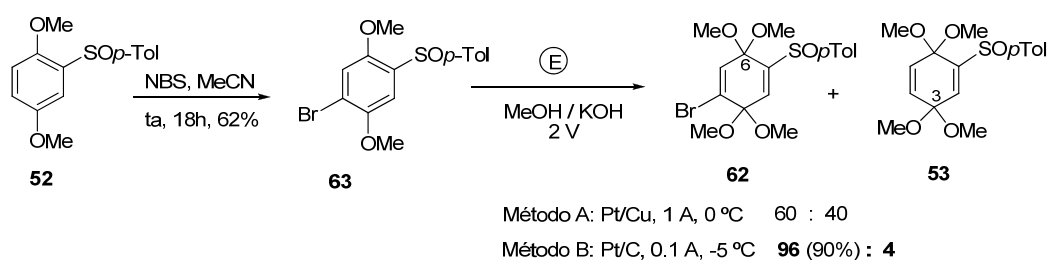
La síntesis se inició con la bromación del (S)-1,4-dimetoxi-2-*p*-tolilsulfinil benceno **52** anteriormente obtenido. El tratamiento del compuesto **52** con NBS en MeCN,¹⁴³ condujo al compuesto **63** como único producto de reacción, que precipitó en el medio y se pudo aislar con un 62% de rendimiento. La oxidación anódica de **63** para obtener el bisacetal de quinona (S)-4-bromo-3,3,6,6-tetrametoxi-1-*p*-tolilsulfinil-1,4-ciclohexadieno **62**, en las condiciones anteriormente utilizadas, con un ánodo de platino y un cátodo de cobre (1 A,

¹⁴² M. J. Manning, P. W. Raynolds, J. S. Swenton, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5008-5009.

¹⁴³ M. C. Carreño, J. L. García Ruano, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5328-5331.

2 V, MeOH, KOH, 0 °C), condujo al producto buscado **62** junto con el compuesto resultante de la desbromación **53**, en una proporción 60:40 respectivamente (Método A).

Aunque es conocido que la oxidación anódica de compuestos aromáticos bromados puede dar lugar a una desbromación reductiva,¹⁴⁴ en la bibliografía se encontraba descrito que la disminución de la temperatura hasta -3 °C,¹⁴² o bien la oxidación electroquímica en celdas divididas minimizaba este proceso.¹⁴⁵ Después de numerosos ensayos, variando las condiciones de reacción así como los electrodos, se logró optimizar el proceso electroquímico utilizando un cátodo de carbono en lugar del de cobre, disminuyendo la intensidad de corriente hasta 0.1 A, y realizando la electrolisis a -5 °C de temperatura (Método B). En estas condiciones se generó una mezcla 96:4, a favor del compuesto con bromo **62**, que se pudo separar mediante purificación cromatográfica aislándose el derivado bromado puro con un 90% de rendimiento.



Esquema 2.3.6

A continuación se estudió la reactividad de distintas arilhidracinas con el bisacetal **62**. Los resultados de este estudio se recogen en la **Tabla 2.3 1**. Las reacciones se llevaron a cabo en las condiciones indicadas, empleando MeCN como disolvente en presencia de una cantidad catalítica de CAN y a temperatura ambiente. Los 3 mol % de CAN en este caso no fueron suficientes para acelerar la reacción teniendo que llegar a usar 30 mol %.

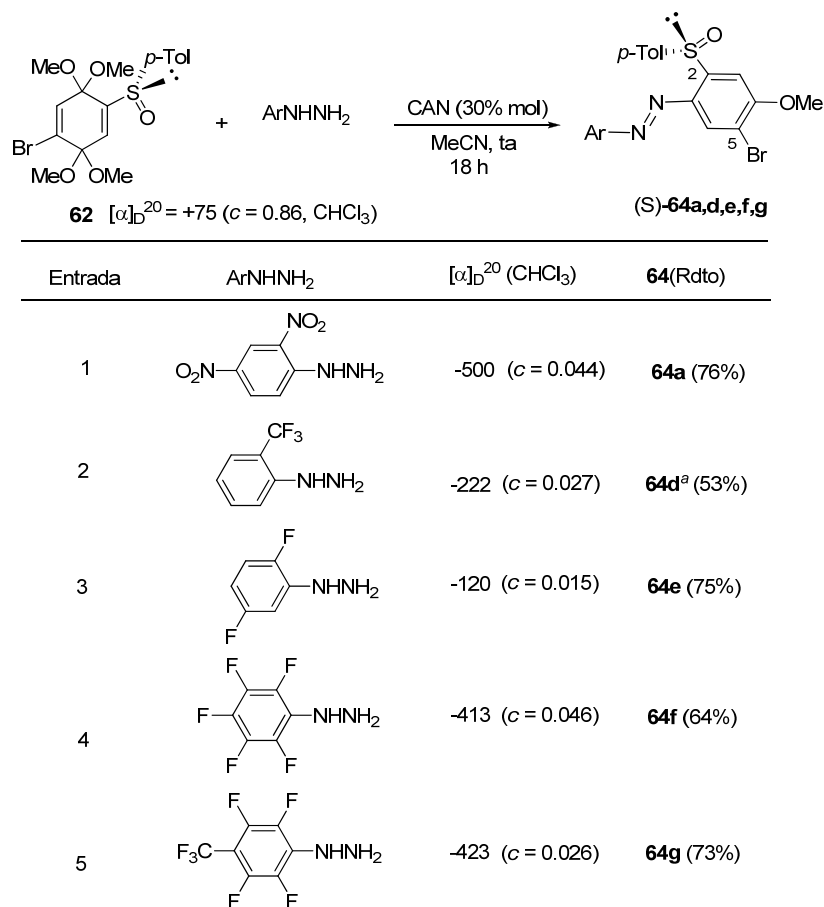
La reacción entre el (S)-4-bromo-3,3,6,6-tetrametoxi-1-*p*-tolilsulfinil-1,4-ciclohexadieno **62** y la 2,5-dinitrofenilhidracina **49a** en MeCN en presencia de CAN, dio lugar exclusivamente al azocompuesto **64a** con un 76% de rendimiento (**Tabla 2.3.1**, entrada 1). De nuevo es importante destacar la elevada regioselectividad de la reacción,

¹⁴⁴ a) J. Casanova, L. Ebersson, en S. Patai Ed., *The Chemistry of the Carbon Halogen Bond*, Wiley, London, 1973. b) C. Belloncle, P. Cauliez, J. Simonet, *J. Electroanal. Chem.* **1998**, *444*, 101-112.

¹⁴⁵ D. R. Henton, R. A. McCreery, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 369-378.

que en este caso tiene lugar exclusivamente sobre el acetal en la posición C-5 alejado del átomo de Br voluminoso que origina el azocompuesto orto-sulfinil sustituido. De forma similar, la reacción de **62** con las fluorofenilhidracinas **49e,f,g** originó, tras 18 h de reacción, los correspondientes azobencenos **64e,f,g** ortosulfinil sustituidos con buenos rendimientos (**Tabla 2.3.1**, entradas 2-4). En el caso de la reacción con la *o*-trifluorometilhidracina **49d**, se obtuvo el azobenceno correspondiente con bajo rendimiento, por lo que hubo que optimizar las condiciones de reacción para obtener **64d** con un rendimiento útil desde el punto de vista preparativo. Los mejores resultados después de varios experimentos se obtuvieron en ausencia de CAN y calentando a reflujo de CH₃CN, aislándose **64d** con un 53% de rendimiento (**Tabla 2.3.1**, entrada 5). La pureza enantiomérica de los nuevos sulfinil azobencenos se comprobó mediante HPLC (Daicel Chiralpak AD, hexano/*i*PrOH 95:5, flujo 0.3 ml/min) para el compuesto **54f** (> 99%).

Tabla 2.3 1 Síntesis de (S)- azocompuestos 2-sulfinil sustituidos a partir de **62** y arilhidracinas



^a Reacción a reflujo y sin CAN

Todos los azocompuestos sintetizados se caracterizaron con las técnicas espectroscópicas normalmente empleadas para la caracterización estructural de compuestos orgánicos (RMN de ^1H y ^{13}C , EM,...).

En la **Figura 2.3. 2** se indican los parámetros de ^1H -RMN más significativos para la asignación estructural de los azocompuestos **64**.

En los azobencenos **64** la asignación de los desplazamientos químicos de los hidrógenos del anillo I (H-3 y H-6) se basó en el efecto NOE observado entre el protón H-3 y el OMe y el observado entre el protón H-3 y la parte AA' del sistema AA'BB' del grupo toliilo del sulfóxido. De nuevo El H-3 en todos los casos comparado con el H-6 aparece mucho más desapantallado. Esto se explicaría teniendo en cuenta una disposición 1,3 paralela del oxígeno sulfinílico con respecto al H-3 vecinal.¹⁴¹

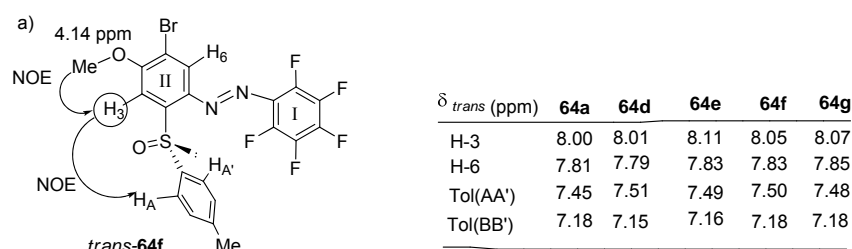


Figura 2.3. 2

La estructura del azocompuesto **64d** fue confirmada mediante difracción de rayos X (**Figura 2.3.3**).

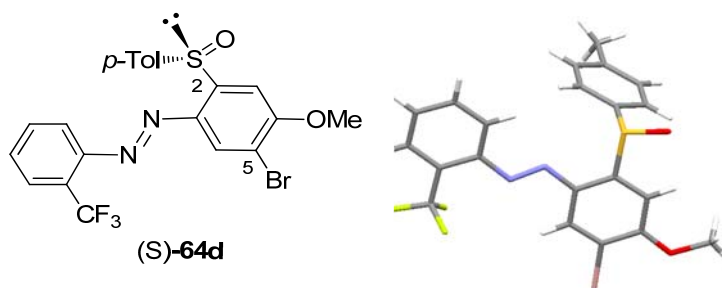
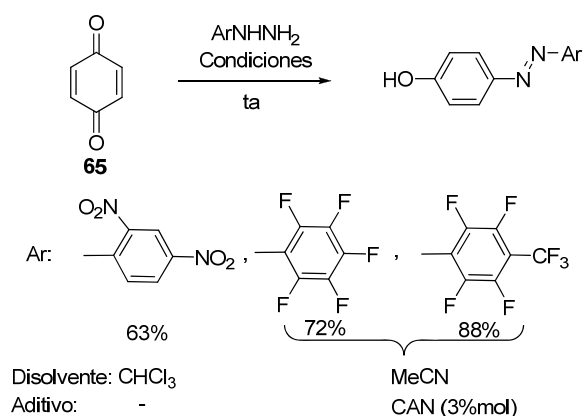


Figura 2.3.3

Esta estructura reveló que que el azocompuesto **64 d** posee la estructura coplanar característica de los *trans* azobencenos. Además se confirma que el sulfóxido adopta una disposición 1,3 paralela del oxígeno sulfinílico con respecto al átomo de hidrógeno vecinal, (conformación *s-cis*).

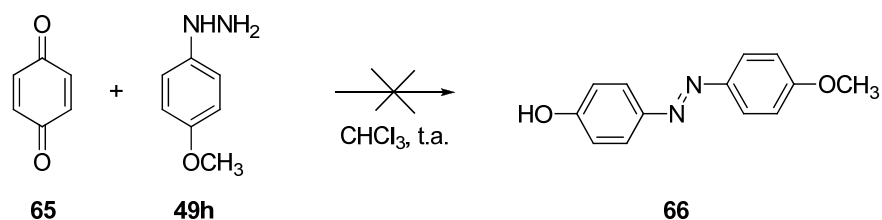
2.4 SÍNTESIS DE AZOBENCENOS A PARTIR DE *p*-BENZOQUINONA Y ARILHIDRACINAS.2.4.1- SÍNTESIS DE 3,6-DIHIDROXI-2-*p*-TOLILSULFINILAZOBENCENOS.

Como se ha comentado anteriormente en los antecedentes bibliográficos, la reacción entre arilhidracinas y *p*-benzoquinonas es un método de síntesis de 4-hidroxi azobencenos que requiere por lo general condiciones ácidas (H_2SO_4).¹³⁵ Nuestro grupo de investigación había hecho extensiva la metodología de síntesis de azocompuestos anteriormente desarrollada basada en la reacción entre arilhidracinas y los bisacetales de la *p*-benzoquinona, a la *p*-benzoquinona **65** (Esquema 2.4.1).¹³⁶ Las reacciones entre las arilhidracinas **49** y **65** habían sido llevadas a cabo a temperatura ambiente, empleando CHCl_3 o MeCN seco como disolventes, en ausencia y en presencia de CAN (3%mol), obteniéndose los correspondientes 4-hidroxi azocompuestos con buenos rendimientos. Al igual que en el caso de los bisacetales de quinona, la reacción transcurre mejor con arilhidracinas sustituidas con grupos atractores de electrones, como la 2,4-dinitrofenilhidracina, la pentafluorofenilhidracina y la 4-trifluorometil-2,3,5,6-tetrafluorofenilhidracina.



Esquema 2.4.1

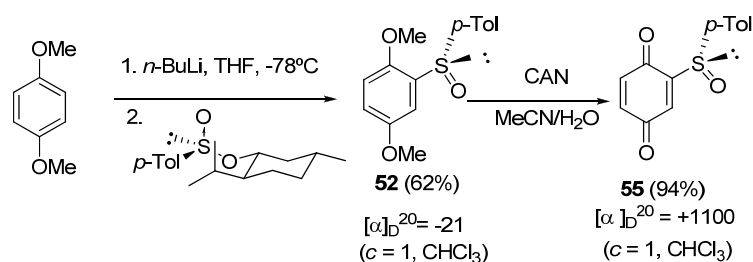
En el caso de la reacción de la *p*-benzoquinona **65** con la 4-metoxifenilhidracina **49h**, que presenta un sustituyente dador de electrones en el anillo aromático, aunque se observó la total desaparición de los sustratos de partida, el azocompuesto **66** no se pudo detectar ni caracterizar. (Esquema 2.4.2).



Esquema 2.4.2

Teniendo en cuenta estos resultados se decidió investigar el comportamiento de la *p*-benzoquinona 2-*p*-tolilsulfinil sustituida enantiopura **67** en su reacción con diferentes arilhidracinas. Según los resultados obtenidos anteriormente, esta reacción permitiría obtener azofenoles quirales, que podrían, posteriormente, funcionalizarse fácilmente a través del grupo OH.

La (*S*)-2-*p*-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona **67**, se sintetizó siguiendo la metodología puesta a punto en nuestro grupo de investigación.¹⁴⁶ A partir del 1,4-dimetoxibenceno, mediante la *orto*-litiación dirigida, seguida de sulfinilación por tratamiento con (*S*)-*p*-toluenosulfonato de mentilo, se obtuvo el compuesto (*S*)-1,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno **52** cuya posterior oxidación generado con CAN en MeCN/H₂O, condujo a la (*S*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona enantiopura **67**, con un rendimiento del 94% (Esquema 2.4.3).

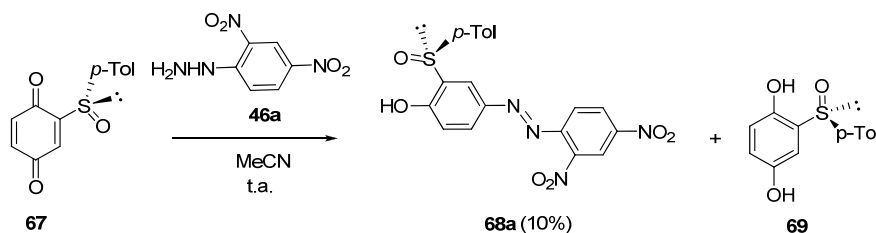


Esquema 2.4.3

Cuando se hizo reaccionar la (*S*)-2-*p*-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona **67**, con la 2,4-dinitrofenilhidracina **49a** en acetonitrilo, se observó la formación del azocompuesto **68a**, resultante de la reacción de la arilhidracina con el grupo carbonilo menos impedido situado sobre C-4 de la benzoquinona, pero con un rendimiento muy bajo (10%). El producto principal de esta reacción es la 2-*p*-tolilsulfinil hidroquinona **69**, resultante de la

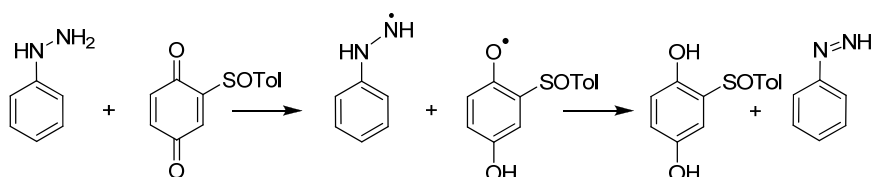
¹⁴⁶ M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, *Synthesis*, **1992**, 651-652.

reducción de la sulfinil *p*-benzoquinona **67** a la correspondiente hidroquinona **69**. La separación de estos dos compuestos resultó muy difícil y requirió varias purificaciones, por lo que el rendimiento disminuyó considerablemente, aislándose finalmente el azocompuesto **68a** con tan solo un 10 % de rendimiento (Esquema 2.4.4).



Esquema 2.4.4

Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de CAN (2.4 equiv), no se mejoró el resultado anterior, obteniéndose en este caso el azocompuesto **68a** con un 12% de rendimiento. Este resultado no resultó sorprendente, debido a las propiedades redox de las quinonas, que han sido con frecuencia utilizadas como agentes deshidrogenantes. Existen antecedentes bibliográficos relativos a la reducción de la benzoquinona por arilhidracinas. Las arilhidracinas son fácilmente deshidrogenadas por la benzoquinona¹⁴⁷ o la difenilquinona.¹⁴⁸ Sin embargo, debido a la inestabilidad de las arildiimidas (o diacenos) resultantes,¹⁴⁹ esta reacción no ha sido explotada sintéticamente.¹⁵⁰ Este proceso podría explicar la formación de la sulfinil hidroquinona **69** a partir de la quinona **67**.



Esquema 2.4.5

Las reacciones de la (S)-2-*p*-tolilsulfinil-*p*-benzoquinona **67** en ausencia de CAN, también se llevaron a cabo con otras arilhidracinas, portadoras de grupos atractores de

¹⁴⁷ a) St. Goldschmidt, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 1529-1532; b) I. P. Gragerov, L. A. Kiprianova, A. F. Levit, T. G. Sterlyova, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 859-862.

¹⁴⁸ R. Willstätter, L. Kalb, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **1905**, 38, 1232-1241.

¹⁴⁹ E. M. Kosower, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 193-198.

¹⁵⁰ H. D. Becker, *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, S. Patai, Ed. Wiley & Sons, 1974, Parte 1, 335.

electrones. Con estos derivados de hidracina, se pudieron obtener los azocompuestos **70** con rendimientos que oscilan entre 15% y 50%. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la **Tabla 2.3.2**. La asignación estructural de los azobencenos **70 a,d,e,f** sintetizados puso de manifiesto la existencia de un sustrato aromático 1,4-dihidroxisustituído con el sustituyente azoarilo en posición contigua respecto al *p*-tolilsulfinilo.

Tabla 2.3.2. Reacción de la 2-*p*-tolil sulfinil benzoquinona **67** con las hidracinas **49a,d,e,f**.

O=C1C(=O)C(S(=O)(=O)c2ccc(C)cc2)C=C1
 $\xrightarrow[\text{MeCN, t.a., 5 min}]{\text{ArNHNH}_2}$
Oc1ccc(cc1S(=O)(=O)c2ccc(C)cc2)/N=N/c3ccccc3
+
Oc1ccc(cc1S(=O)(=O)c2ccc(C)cc2)Oc3ccccc3

[S(S)]-67
70
69

Entrada	Hidracina (ArNHNH ₂)	[α] _D ²⁰ (CHCl ₃)	Azobenceno (Rdto)
1	49a	-424 (c = 0.0021)	70a 50%
2	49d	+179 (c = 0.0034)	70d 36%
3	49e	+267 (c = 0.0019)	70e 15%
4	49f	+125 (c = 0.0064)	70f 41%

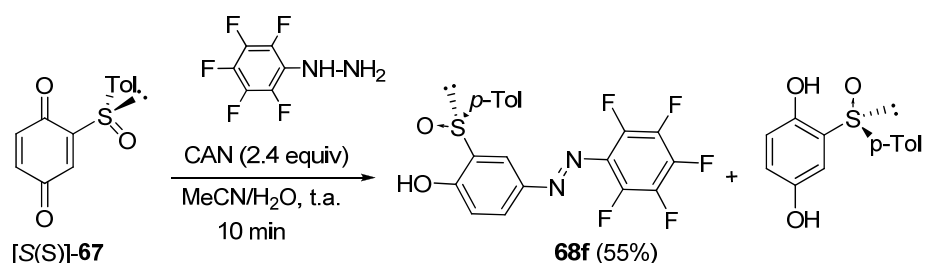
Como puede verse, los rendimientos obtenidos oscilan entre el 15% para el derivado difluorosustituido **70e** (Tabla 2.3.2, entrada 3) y el 50% para el *o*-nitroazocompuesto **70a** (Tabla 2.3.2, entrada 1). La reacción de formación del azocompuesto es exotérmica y en todos los casos, muy rápida (5 min).

Con el objetivo de mejorar todos estos rendimientos, se llevaron a cabo numerosos ensayos variando el disolvente y añadiendo una cantidad catalítica de CAN con el fin de acelerar el proceso, sin embargo no se consiguió una mejora sustancial.

También se intentó mejorar estos rendimientos utilizando un exceso de CAN (2.4 equiv) empleando como disolvente una mezcla 1:1 de MeCN/H₂O, con la intención de reoxidar *in situ* la 2-*p*-tolilsulfinil hidroquinona **69** a 2-*p*-tolilsulfinilquinona,

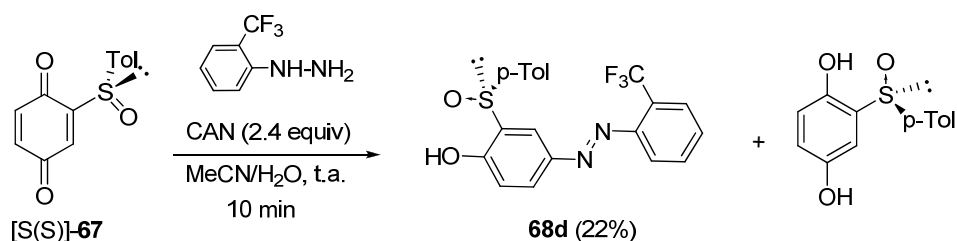
Cuando la reacción entre la 2-*p*-tolil-sulfinilquinona **67** y la perfluorofenilhidracina **49f** se llevó a cabo añadiendo dicha hidracina en porciones sobre una disolución de la sulfinil benzoquinona **67**, en cuestión de minutos, apareció un precipitado con un 55% de

rendimiento que se caracterizó como el (SS)-4- (pentafluorofenilazo)-2-*p*-tolilsulfinil-1-fenol **68f**. Este compuesto se debe producir por ataque de la hidracina sobre el carbono carbonílico de la posición 4 de la 2-*p*-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona. También se observó la formación de la 2-*p*-tolilsulfinilhidroquinona. Sin embargo, en estas condiciones no se pudo detectar en el crudo de reacción el compuesto **70f** que resultaría de la adición conjugada de la hidracina sobre el C-3 de la *p*-benzoquinona.



Esquema 2.4. 6

Este mismo procedimiento se repitió con el resto de hidracinas, observándose sólo este comportamiento análogo con la *o*-trifluorometilfenilhidracina **49d**. En este caso, de nuevo, el azocompuesto **68d** resultante del ataque 1,2 de la hidracina sobre el carbono C-4 de la *p*-benzoquinona **67**, precipitó en el medio de reacción y se pudo aislar por filtración con un 22% de rendimiento (Esquema 2.4. 12).

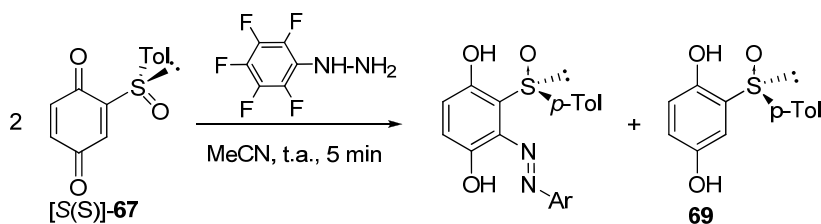


Esquema 2.4. 7

La reacción entre la 2-*p*-tolilsulfinil benzoquinona [S(S)] **67** y la 2,4-dinitrofenilhidracina o 2,5-difluorofenilhidracina en estas condiciones (2,4 equivalentes de

CAN, MeCN/H₂O, ta), condujo al azocompuesto resultante de la adición 1,4 sobre la sulfinil benzoquinona **67**.

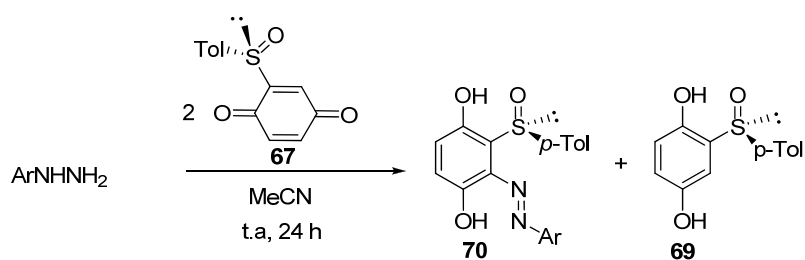
El empleo de un exceso (2 equivalentes) de 2-*p*-tolilsulfinilquinona para que actuara como agente de oxidación, tampoco mejoró los resultados obtenidos. Cuando la reacción se realizó directamente en el tubo de resonancia, añadiendo la 2-*p*-tolilsulfinilquinona **67** (2 equiv) sobre la 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina (1 equiv) empleando CD₃CN como disolvente, se pudo comprobar que en estas condiciones de reacción la 2-*p*-tolilsulfinilbenzoquinona se reducía muy rápidamente a 2-*p*-tolilsulfinilhidroquinona, quedando incluso 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina sin reaccionar, de forma que la reducción de la quinona resultó ser más rápida que la reacción con la arilhidracina.



Esquema 2.4. 8

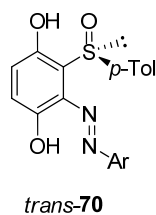
En vista de estos resultados, y para evitar esta reducción, se llevó a cabo un ensayo en condiciones de mayor dilución disolviendo la sulfinil benzoquinona (de 0.1 M a 0.07 M) en MeCN y se añadiendo posteriormente esta disolución lentamente, con la ayuda de un perfusor, sobre una disolución de 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina en acetonitrilo 0.1 M. Bajo estas condiciones se obtuvo el azocompuesto deseado **70f** mejorándose el rendimiento de producto aislado de un 41% a un 75% de rendimiento (**Tabla 2.3.3**, entrada 3). Un resultado similar se obtuvo en la reacción entre la orto-nitrofenilhidracina, y la 2-*p*-tolilsulfinil-*p*-benzoquinona que dio lugar operando de este modo en condiciones de alta dilución y con la adición de la solución de la 2-*p*-tolilsulfinilquinona muy lentamente sobre la disolución de la hidracina al azocompuesto **70a** con un 75% de rendimiento (**Tabla 2.3.3**, entrada 1). Para el caso de la hidracina 2,5-difluorosustituída se mejoró el rendimiento desde un 15% a un 36% de azocompuesto **70 e** (**Tabla 2.3.3**, entrada 2) trabajando en estas condiciones: adición de la quinona disuelta en CH₃CN con un perfusor sobre la disolución de hidracina. Sin embargo, en la reacción entre la orto-trifluorometilhidracina y la 2-*p*-tolilsulfinilquinona **67**, la reacción no tuvo lugar.

Tabla 2.3.3. Optimización de la reacción de la 2-*p*-tolilsulfinil benzoquinona **56** con las hidracinas **46a**, **46d**, **46e**, **46f**.



Entrada	Hidracina (ArNHNH_2)	Azobenceno (Rdto)
1	49a -424 ($c = 0.0021$)	70a 75%
2	49d 	70d No reacción
2	49e $+267$ ($c = 0.0019$)	70e 36%
3	49f $+125$ ($c = 0.0064$)	70f 75%

En el Esquema 2.4. 9 se indican los parámetros de ^1H -RMN más significativos para la asignación estructural de los azocompuestos **70**.



δ_{trans} (ppm)	70a	70d	70e	70f
AB	7.00	7.06	7.06	7.08
Tol(AA')	7.63	7.62	7.61	7.65
Tol(BB')	7.63	7.62	7.61	7.65
OH-3	14.6	12.18	12.55	11.89
OH-6	11.9	11.38	11.43	11.54

Esquema 2.4. 9

Los valores a campo tan bajo de los desplazamientos tanto del OH-3 como del OH-6 indican que se encuentran formando enlaces de hidrógeno con el oxígeno sulfinílico y el nitrógeno del grupo azo respectivamente.

Las estructuras de los azocompuestos **70d** y **70f** se comprobaron por difracción de rayos X como se puede observar en las **Figura 2.4. 1** y **Figura 2.4. 2**. Estos azocompuestos presentan la estructura plana característica de los *trans*- azobencenos. Los dos enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los OH situados en el C-3 y el C-6 y el oxígeno sulfinílico y el nitrógeno del grupo azo respectivamente fijan una conformación del sulfóxido en el azobenceno que dispone el oxígeno en la disposición adecuada para poder formar el enlace de hidrógeno con el grupo OH del carbono vecinal.

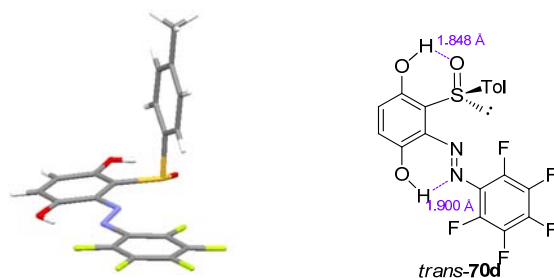


Figura 2.4. 1

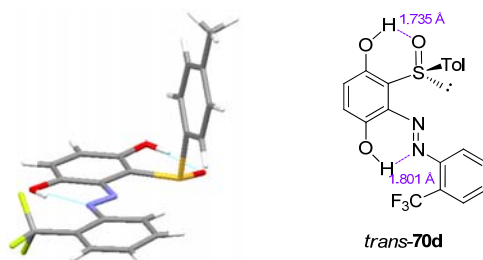
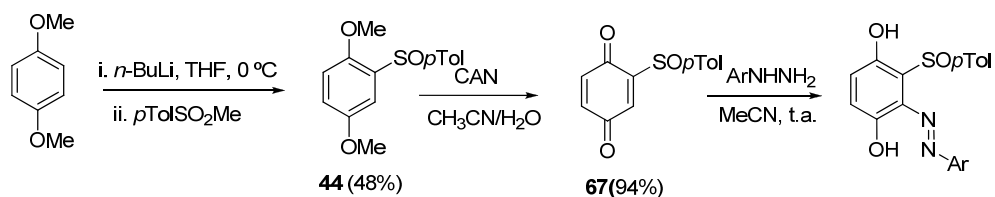


Figura 2.4. 2

La pureza enantiomérica de los sulfinil azocompuestos **70** obtenidos fue evaluada mediante HPLC. Con este fin fue necesario sintetizar los correspondientes azocompuestos racémicos. Estas síntesis se llevaron a cabo por reacción de la (\pm)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona **67** y las correspondientes arilhidracinas (Esquema 2.4.10). Así, la (\pm)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona **67** racémica fue sintetizada a partir del 1,4-dimetoxibenceno mediante reacción de *orto* litiación y posterior reacción con el *p*-toluensulfonato de metilo.¹⁵¹ La desmetilación oxidativa del (\pm) 2-*p*-tolilsulfinil 1,4-dimetoxibenceno **44** en presencia de CAN¹⁵² dio lugar a la (\pm)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona **67** con un 94% de rendimiento (Esquema 2.4.10).



Esquema 2.4.10

El estudio de HPLC (Columna Chiralpack IA, hexano/*i*-PrOH (90/10), 0.5 mL/min) con la muestra racémica del azocompuesto **74d** permitió determinar la pureza enantiomérica de (SS) **70d**. En la **Figura 2.4.3**, se recoge el cromatograma de HPLC obtenido. Así el compuesto racémico mostró dos picos a tiempos de retención a 14.3 min y 39.8 min, mientras que en el enantiómero (SS) **70d** sólo se observó el pico que aparecía a un tiempo de 14.2 min, por lo que la pureza enantiomérica del sulfóxido se puede considerar > 99%. Este resultado indicaba que las condiciones de reacción empleadas en la formación del azobenceno no alteran la pureza enantiomérica del centro estereogénico del azufre.

¹⁵¹ P. Brownbridge, I. C. Jowett, *Synthesis*, **1988**, 252-254.

¹⁵² M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, *Synthesis* **1992**, 651-653.

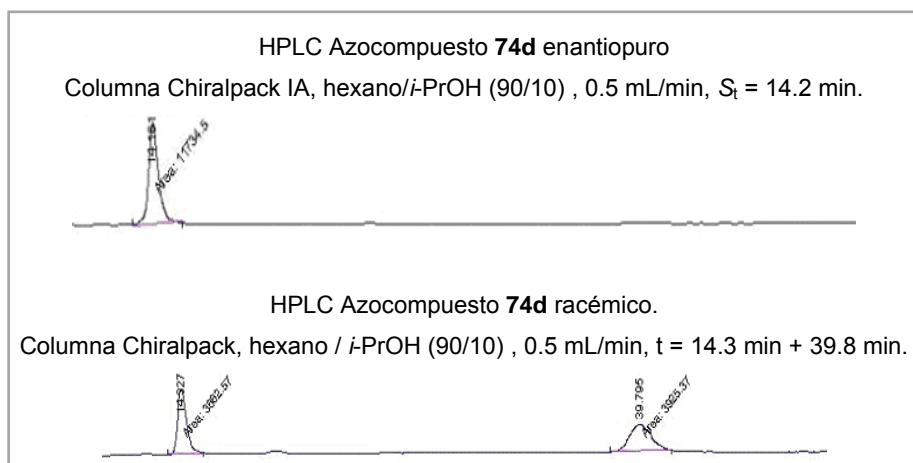
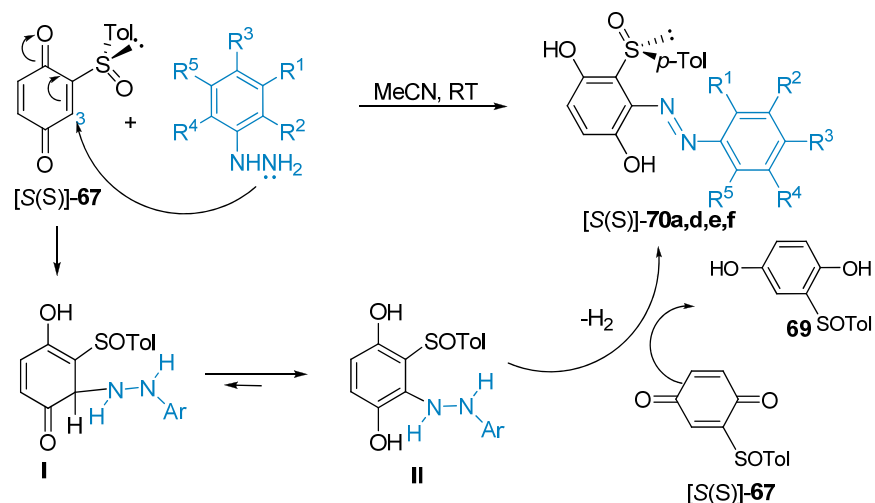


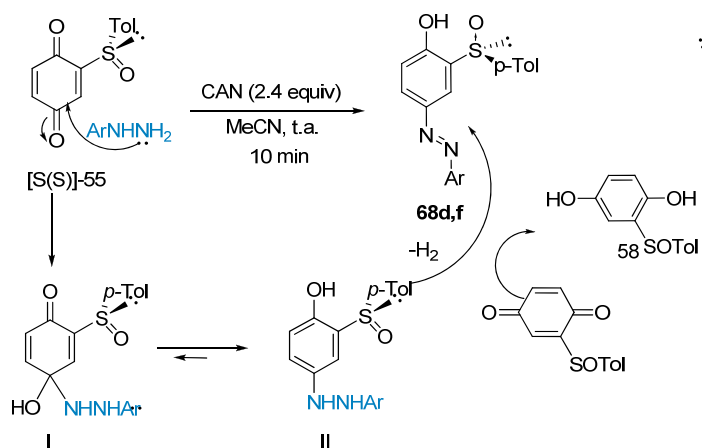
Figura 2.4.3

La formación de **70a,d,e,f** se puede explicar a través del ataque de la correspondiente arilhidracina sobre la posición más electrófila de la *p*-tolilsulfinil-*p*-benzoquinona que corresponde al carbono C-3. Inicialmente, la arilhidracina debe dar lugar a una reacción de adición conjugada sobre **67** originando un intermedio I (Esquema 2.4.11) que evoluciona con posterior enolización y deshidrogenación del fragmento de hidracina para dar el correspondiente azocompuesto. En todos los casos, en el medio de reacción se detecta la presencia de la 2-*p*-tolilsulfinil hidroquinona **69** (Esquema 2.4.11) en la última etapa del proceso, lo que parece indicar que la quinona **67** también actúa como oxidante facilitando la formación del azocompuesto.



Esquema 2.4.11

En el caso de **68d** y **68f** el producto obtenido se ha debido generar a través del ataque de la arilhidracina sobre el grupo carbonilo en C-4 de la quinona que se encuentra más alejado del sulfóxido. El intermedio **I** así formado debe evolucionar hacia la hidroxihidracina **II** que sufre una deshidrogenación facilitada por el exceso de quinona, dando lugar al azocompuesto **68**.



Esquema 2.4. 12

Todos los intentos de fotoisomerizar los derivados **70** resultaron infructuosos, probablemente debido a la presencia de los grupos hidroxilo intramolecularmente asociados. Por tanto, para conseguir fotointerruptores moleculares, se transformaron los derivados hidroxilo **70d**, **70e**, **70f**. en los correspondientes metil éteres.

Tabla 2.3.4)

Entrada	Agente metilante	Base	Dvte	T	Rdto
1	Me ₂ SO ₄	NaOH	H ₂ O/acetona	t.a.	30%
2	Me ₂ SO ₄	K ₂ CO ₃	acetona	t.a.	-
3	Me ₂ SO ₄	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	reflujo	-
4	Me ₂ SO ₄	Cs ₂ CO ₃	DMF	reflujo	80% ^a
5	Mel	NaH	THF	t.a.	-
6	Mel	Ag ₂ O	CH ₂ Cl ₂	t.a.	-
7	CH ₃ SO ₃ CF ₃	DMAP	CH ₂ Cl ₂	t.a.	-
8	BF ₄ O(CH ₃) ₃	Esponja de protón	CH ₂ Cl ₂	t.a.	-
9	Me ₂ SO ₄	NaOH	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂	t.a.	88%

^a Racemización parcial

En primer lugar se ensayaron las condiciones clásicas que se utilizan para metilar fenoles: sulfato de dimetilo como agente de metilación e hidróxido sódico como base. La formación de los correspondientes metiléteres de la hidroquinona se consiguió en estas condiciones con sólo un 30 % de rendimiento (entrada 1). Probablemente la presencia de sustituyentes atractores de electrones (sulfóxido y azo) en el dihidroxiderivado hace disminuir apreciablemente la nucleofilia de los grupos fenóxido generados a partir de los grupos hidroxilo fenólicos en presencia de NaOH.

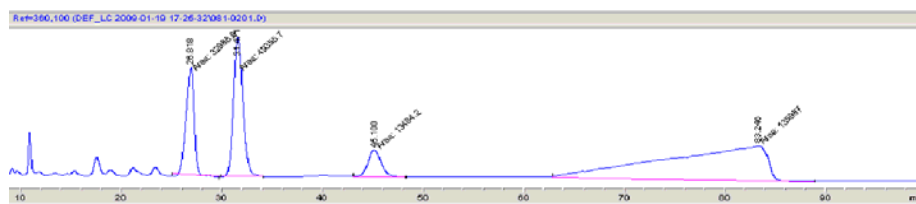
Empleando como agente de metilación sulfato de dimetilo (entradas 2, 3, 4), diferentes bases y disolventes, se obtuvieron resultados variables y no reproducibles.

El empleo de Cs_2CO_3 como base en DMF a reflujo supuso el aislamiento de **74d** con un 80% de rendimiento (entrada 4). Sin embargo, el producto aislado estaba parcialmente racemizado.

El uso de otras bases y otros agentes metilantes (entradas 5, 6,7 y 8) no permitió la obtención del producto deseado.

Finalmente los mejores rendimientos se consiguieron utilizando sulfato de dimetilo, empleando como base NaOH y como disolvente $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Así se obtuvo el producto **74d** con un 88% de rendimiento.

Lamentablemente el análisis de HPLC quiral del metiléter **74d** obtenido empleando estas condiciones reveló que el 3,6-dimetoxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno **74d** resultante estaba parcialmente racemizado. En la **Figura 2.4. 4** se encuentra recogido el cromatograma de HPLC de **74d** (Columna Daicel chiralpack IA, Hexano/ PrOH 85:15 0.9 mL / min)



Entrada	Tiempo (min)	Área (mAU*s)	Altura (mAU)	Ancho (min)	Área (%)
1	26.818	32988.6	593.7	0.9261	14.232
2	31.471	49355.7	768.4	1.0705	21.293
3	45.1	13464.2	146.2	1.5354	5.809
4	83.246	135987.4	191.2	11.8557	58.667

Figura 2.4. 4. HPLC quiral del compuesto **74d** parcialmente racemizado

Este cromatograma muestra cuatro señales a 26.8 min, 31.5min, 45.1 min y 83.2 min. Las señales que aparecen a un tiempo de retención de 26.8 min y 45.1 corresponden a los enantiómeros del isómero *cis*-**74d** como después se comprobó, mientras que las señales a 31.5 y 83.2 min corresponden al isómero *trans*.

La asignación de cada isómero se realizó en base a los espectros de UV-Vis de cada señal. Mientras que los isómeros *trans* presentaban una banda centrada a unos 290 nm (**Figura 2.4. 5**, línea roja) los isómeros *cis* no la presentaban (**Figura 2.4. 5**, línea azul). Los UV-Vis de los dos isómeros *cis* coincidían entre sí al igual que los de los dos isómeros *trans*.

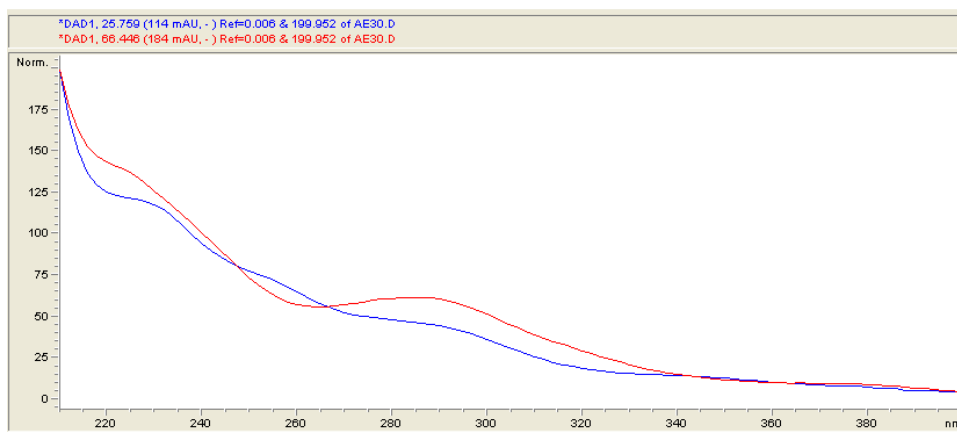
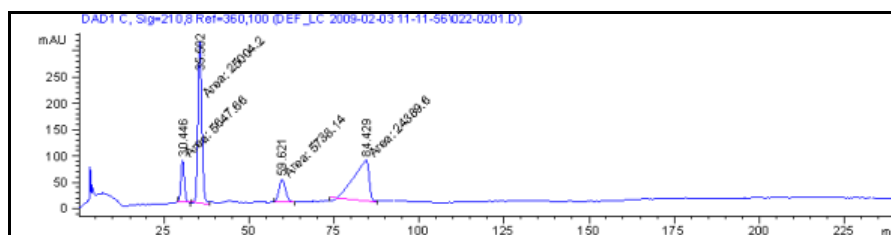


Figura 2.4. 5

La muestra obtenida contenía inicialmente un 20 % del isómero *cis* (**Figura 2.4. 4**) y presentaba un *ee* del 50%.

Adicionalmente, se registró un cromatograma de HPLC de una muestra de **74d** en isopropanol calentada previamente a ebullición, con el fin de reisomerizar térmicamente el isómero *cis* al *trans*. En este caso se pudo comprobar la desaparición de las señales correspondientes al isómero *cis*.

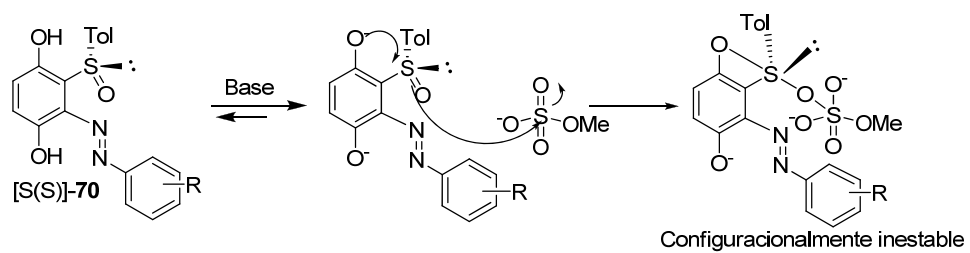
Así mismo se registró el HPLC del compuesto **74d** racémico (**Figura 2.4. 6**). En este caso aparecieron cuatro señales que se pudieron asignar a cada uno de los enantiómeros, tanto del isómero *trans* como *cis* que se encuentran en una proporción aproximada del 50%.



Entrada	Tiempo (min)	Área (mAU*s)	Altura (mAU)	Ancho (min)	Área (%)
1	30.446	5647.66309	79.75275	1.1802	9.2920
2	35.502	2.50042e ⁴	308.33466	1.3516	41.1392
3	59.621	5738.14404	43.01844	2.2231	9.4409
4	84.429	2.4389e ⁴	77.57856	5.2398	40.1279



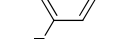
Figura 2.4. 6. HPLC quiral del compuesto **74d** racémico.

Una explicación plausible para la racemización observada podría encontrarse en el medio básico utilizado en todas las reacciones ensayadas para la metilación de la 2-p-tolilsulfinilhidroquinona **70**. En estas condiciones la formación inicial de los iones fenóxido podría favorecer que el oxígeno del fenóxido, situado en la posición vecinal contigua al grupo sulfinilo, atacara de forma intramolecular al azufre del sulfóxido activado por la presencia del agente alquilante como se indica en el Esquema 2.4.13.



Esquema 2.4.13

Este ataque debe generar una especie como la representada que posee en el azufre del sulfóxido una estructura de bipirámide trigonal configuracionalmente inestable.

Entrada		$[\alpha]_D^{20}$ (iPrOH)	Tiempo (días)	Azobenceno (Rdto)
1	63d 	-760 ($c = 0.025$)	7	60%
2	63e 	-948 ($c = 0.025$)	7	50%
3	63f 	-1032 ($c = 0.025$)	3	90%

El estudio de HPLC del compuesto dimetilado así obtenido mostró un ee > 98% y una relación *trans:cis* 62:24. **(Figura 2.4.7)**

¹⁵³ a) N. Hashimoto et al., *Chem. Pharm. Bull* **1981**, 29, 1475.

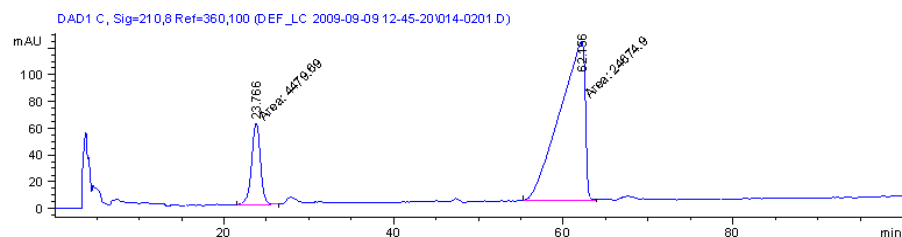


Figura 2.4.7 HPLC quiral del compuesto **74d** enantiopuro.

Adicionalmente, se comprobó la estabilidad configuracional de los sulfinil azocompuestos frente a la temperatura, así después de calentar la muestra **74d** a ebullición de i PrOH se observó la desaparición del isómero *cis* y un *ee* > 98% para el isómero *trans*.

La cristalización en una mezcla de AcOEt/hexano del derivado 3,6-dimetoxisustituido **74d** dio dos tipos de cristales diferentes correspondientes a los azoisómeros *trans*-**74d** y *cis*-**74d** respectivamente. Además, la resolución por rayos X del monocristal del compuesto *trans*-**74d** mostró dos estructuras diferentes de *trans*-azocompuestos, nombradas **A** y **B** (Figura 2.4. 8).

Ambos *trans*-azocompuestos **A** and **B** no presentaron la típica disposición coplanar de los azobencenos.

La configuración en el átomo de azufre (Ss) era idéntica en los dos pero presentaba diferente orientación del grupo azo con respecto al anillo aromático I. El grupo metoxilo en posición *orto*- y el *orto*- sulfinilo del anillo I fuerzan al grupo azo a salir del plano del anillo I hacia arriba o hacia abajo (estructuras **A** y **B** respectivamente).

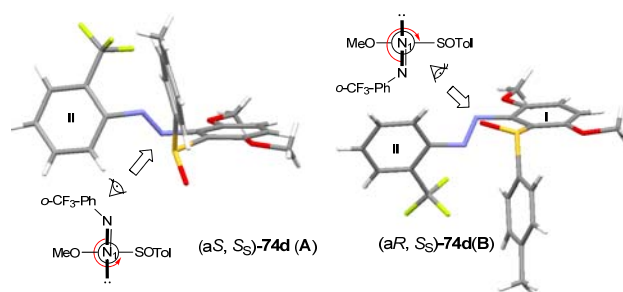


Figura 2.4. 8

Adicionalmente, la conformación preferente de cada uno de los isómeros *trans*- **74d** **A** y **B** viene definida por las repulsiones electrónicas existentes entre el enlace S-O y el doble enlace N=N. (**Figura 2.4. 9**)

La rotación alrededor del enlace C₁-N₁ del azoderivado *trans*- **A** daría lugar al conformero **B'**, menos favorable, ya que presentaría una repulsión entre los dipolos del grupo azo y el SO. Esta interacción repulsiva se puede minimizar por rotación del enlace sencillo C-S que generaría el isómero **B** cuya conformación presenta una disposición más favorable de los dipolos SO y N₁=N.

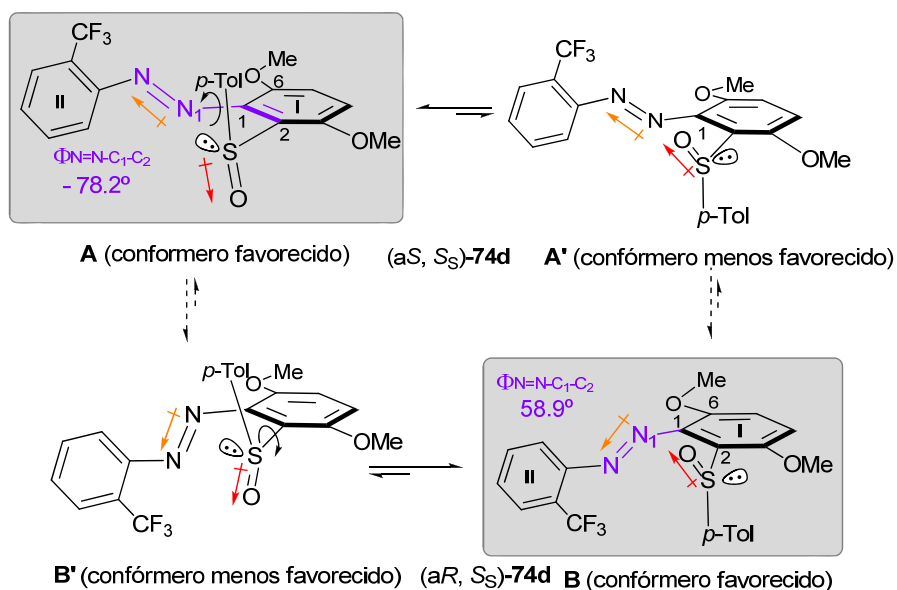


Figura 2.4. 9

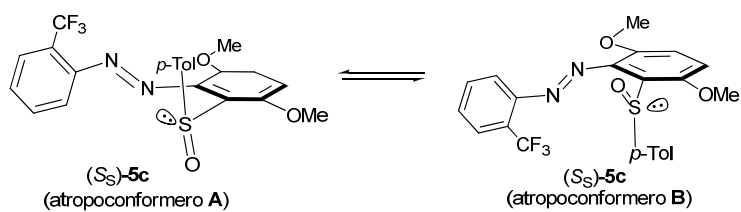
La estructura de *trans*-**74d** mostraba así la presencia de un eje quiral de distinta configuración para **A** y para **B**, por lo que se podrían considerar como estructuras atropoisoméricas.¹⁵⁴ A diferencia del estado sólido, estos atropoisómeros no se detectaron por ¹H-NMR (los espectros de ¹H-NMR de **74d** en diferentes disolventes: CDCl₃, C₆D₆, acetona-d₆, MeOD-d₄, DMF-d₆ o DMSO-d₆ y a diferentes temperaturas: desde -50 °C hasta 50 °C en todos los espectros registrados, sólo se observó un sólo juego de señales) lo cual indicó que los atropoisómeros que se ven en el estado sólido son interconvertibles en disolución (**Figura 2.4. 10**). Por HPLC quiral, también se observó

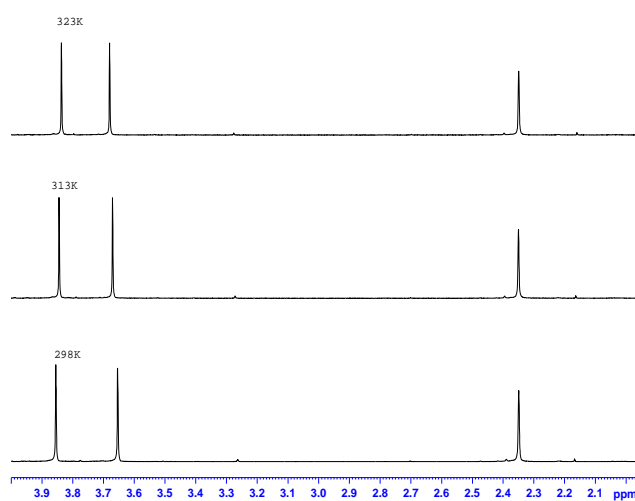
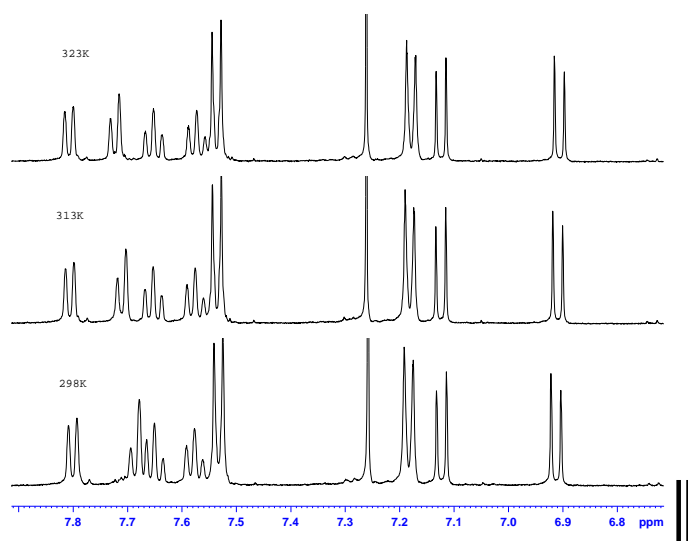
¹⁵⁴ (a) *Stereochemistry of Organic Compounds*; Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. Wiley-Interscience: New York 1994. (b) Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 2193-2222.

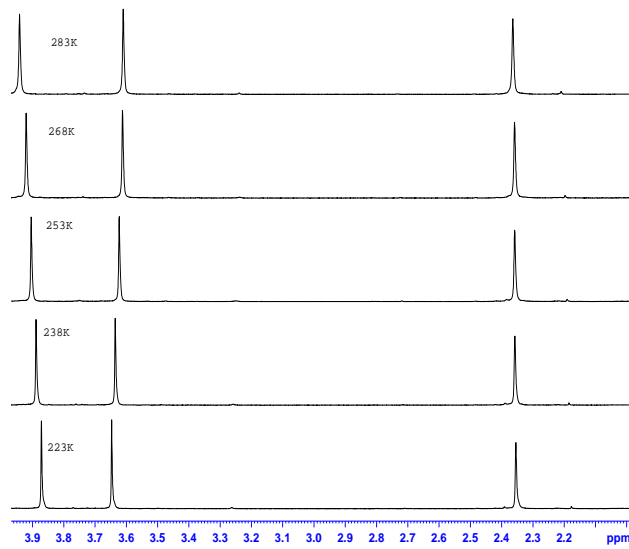
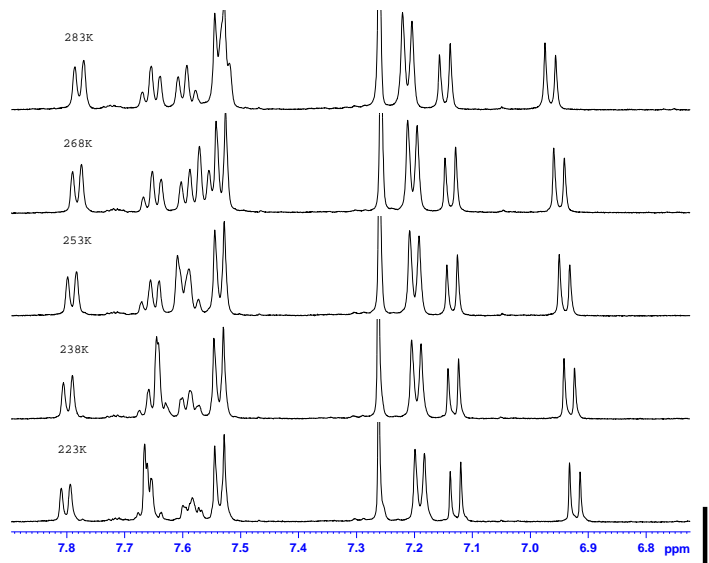
un solo pico correspondiente al isómero *trans*- en diferentes columnas quirales (IC, IA, IB, OD y AS) .

Presumiblemente, la sustitución alrededor el nitrógeno (N¹) no es suficiente como para restringir totalmente la rotación alrededor del enlace C-N en disolución y por lo tanto **A** y **B** se pueden considerar como atropoconformeros.

Figura 2.4. 10 Espectro de ¹H-RMN del compuesto *trans*-**74d** (98/2 *E/Z*) en CDCl₃ a diferentes temperaturas (desde -50 °C hasta 50 °C).







El análisis por rayos X del isómero *cis* **74d** (Figura 2.4. 11) puso de manifiesto una estructura característica de los *cis*- azobencenos donde los anillos aromáticos I Y II aparecen situados en plano diferentes generando una quiralidad helicoidal, cuya configuración absoluta en este caso es M (Figura 2.4. 11).

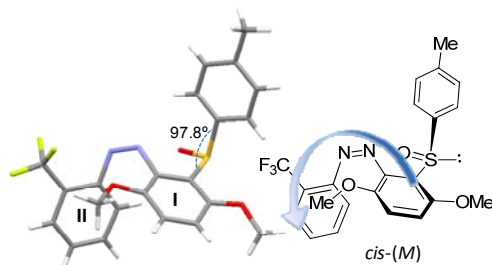


Figura 2.4. 11 Estructura de rayos X del compuesto *cis*- **74d**.

Así, el grupo arilo I se situó hacia el borde de la cara del grupo arilo II de manera que alivió la congestión estérica colocando el grupo *o*-CF₃ lejos de la influencia del anillo I. De nuevo, el sulfóxido adopta una conformación fija, para evitar la repulsión electrónica entre el oxígeno sulfinílico con respecto al OMe vecinal en el carbono 3.

Esta conformación fija es el origen de la estereoquímica M observada para el isómero *cis*-. Como se puede observar en la Figura 2.4. 12 la formación del enantiómero *cis* P sería menos favorable ya que enfrentaría al grupo *p*-tol y al grupo *o*-CF₃-Ph II.

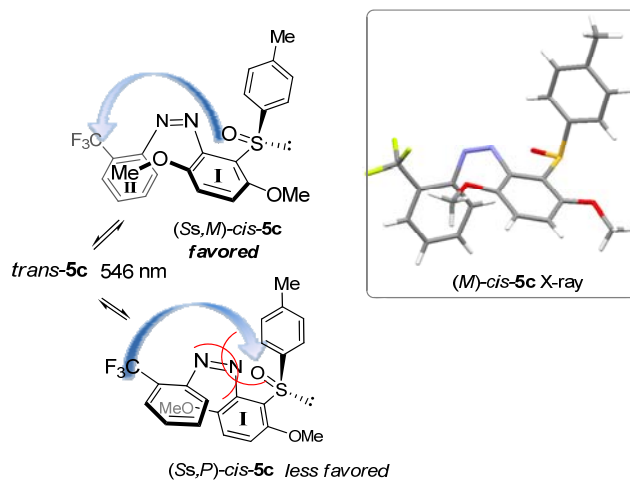


Figura 2.4. 12

3. PROPIEDADES FOTOCRÓMICAS DE LOS AZOBENCENOS

3.1 INTRODUCCIÓN: ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN UV-vis Y DICROÍSMO CIRCULAR.

La región del espectro electromagnético que corresponde a las transiciones que involucran a electrones de la capa de valencia se extiende en el rango de longitudes de onda de 100 a 1000 nm (regiones ultravioleta-visible e infrarrojo cercana). No toda esta zona es de igual utilidad para la elucidación de estructuras orgánicas. La región por debajo de 200 nm, conocida como ultravioleta lejano, presenta características que hacen complicada su utilización: en esta zona absorben las moléculas componentes del aire, lo que hace imprescindible trabajar con equipos evacuados (de aquí el nombre alternativo de la región: ultravioleta de vacío). Además, los materiales usuales para la construcción de componentes ópticos (celdas, lentes, elementos dispersivos), el cuarzo y el vidrio, absorben fuertemente en esta zona. Como consecuencia se requiere trabajar con otros materiales, menos versátiles y más costosos (LiF , CaF_2 , zafiro, utilizables hasta 115, 125 y 140 nm respectivamente). La región entre 200 y 400 nm, llamada ultravioleta cercana, es de gran utilidad en la determinación estructural de grupos que presentan insaturaciones, aromaticidad o de ciertos grupos funcionales insaturados con pares electrónicos libres (carbonilo, nitro, etc). Se requieren materiales ópticos de cuarzo si se quiere acceder a la zona de longitudes de onda inferiores a 350 nm, mientras que el vidrio es utilizable en el resto de la región Ultravioleta cercana y toda la región visible. En la **Figura 3.1. 1** se muestra la región Ultravioleta Visible del espectro electromagnético.

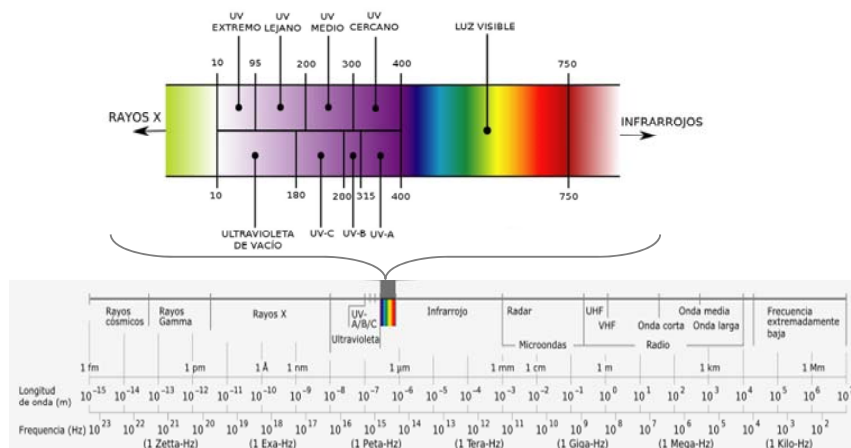


Figura 3.1. 1

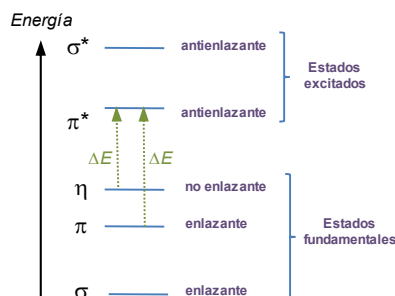
La región Visible, de 400 hasta cerca de 800 nm, es la única del espectro electromagnético detectable por el ojo humano. Las transiciones que se presentan en esta zona corresponden a transiciones electrónicas de muy baja energía. Todos los compuestos coloreados absorben selectivamente en esta región. Los compuestos fuertemente conjugados y ciertos complejos de metales de transición absorben significativamente en la región. Ciertas transiciones electrónicas pueden presentarse a longitudes de onda superiores a 800 nm pero estas no son comunes en los compuestos orgánicos.

La espectroscopia de absorción UV-Vis involucra la absorción de luz UV/visible por parte de una molécula promoviendo el paso de un electrón desde un orbital molecular fundamental a un orbital excitado. La separación energética entre estos orbitales moleculares corresponde a las longitudes de onda del UV-visible.

Las bandas de absorción UV/Vis son normalmente anchas, debido a que los niveles vibracionales y rotacionales de la molécula se encuentran superpuestos sobre los niveles electrónicos, es decir incluyen la estructura fina de transiciones vibracionales y rotacionales de menor energía. Hay varios tipos de transiciones electrónicas entre los orbitales de los estados fundamentales (σ , π y n) y los excitados (σ^* y π^*). La zona de longitudes de onda habitual que se registra en un espectro UV-Vis es entre 200 y 800 nm. En esta zona no absorben compuestos con dobles ni triples enlaces aislados, siendo las transiciones de tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ las que habitualmente se observan.

Tipos de transiciones electrónicas posibles entre orbitales:

- $\sigma \rightarrow \sigma^*$ (alcanos)
- $\sigma \rightarrow \pi^*$ (carbonilos)
- $\pi \rightarrow \pi^*$ (alquenos, carbonilos, alquinos, compuestos aromáticos)
- $n \rightarrow \sigma^*$ (oxígeno, nitrógeno, azufre, halógenos)
- $n \rightarrow \pi^*$ (carbonilos, azocompuestos)



La parte de un compuesto orgánico que origina bandas de absorción electrónicas se conoce como grupo cromóforo. Ejemplos típicos son los grupos vinilo, carbonilo, fenilo, nitro. Los denominados grupos auxocromos, son grupos que generalmente contienen pares electrónicos libres, que unidos a un cromóforo alteran tanto la posición como la intensidad de la banda de absorción de éste. Algunos auxocromos típicos son los grupos $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$.

Las transiciones electrónicas en moléculas se presentan en forma de bandas. Las principales características de una banda de absorción son: la posición del máximo, la intensidad y la anchura.

La posición de una banda, dada por la del máximo de absorción, depende de la energía de la transición y se representa habitualmente como λ_{max} /nm o número de onda $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$. La intensidad de una banda de absorción puede expresarse como absorptividad molar en el máximo, o más correctamente como intensidad integrada. Esta intensidad depende del cuadrado del momento dipolar de la transición (cambio en la distribución de cargas eléctricas durante la transición). Se producen absorciones intensas cuando una transición va acompañada por un gran cambio en la distribución de cargas (ϵ_{max} del orden de 10^4). Por otra parte las transiciones con pequeño cambio en la distribución de cargas producen bandas de absorción débiles (ϵ_{max} del orden de 10^2 o inferiores). Teniendo en cuenta los valores típicos de las absorptividades molares en el UV, es común trabajar con soluciones de concentraciones 10^{-3} a $10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. La anchura de una banda de absorción electrónica depende del número e intensidad de los componentes vibracionales de la transición correspondiente.

La intensidad de luz absorbida se mide por el porcentaje de la luz incidente que atraviesa la muestra, mientras que la absorbancia (A) es función del número de

moléculas que absorben (concentración). Esta relación se conoce como Ley de Beer-Lambert y permite corregir la dependencia de la concentración y otros factores operacionales al comparar distintos compuestos. Normalmente entre 0 y 2 unidades de absorbancia se cumple la Ley de Beer-Lambert.

$$\% \text{ Transmitancia} = (I / I_0) \times 100\%$$

I = intensidad de luz transmitida

I_0 = intensidad de luz incidente

$$\text{Absorbancia (A)} = -\log(I/I_0) = \epsilon \cdot c \cdot l$$

ϵ = coeficiente de extinción molar ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$);

c = concentración molar del soluto;

l = longitud de la cubeta (habitualmente 1 cm)

El coeficiente de extinción molar representa la capacidad que tiene una sustancia de absorber la radiación electromagnética a cada longitud de onda. Esta es la forma correcta de dar un espectro ($\epsilon = A / c \cdot l$).

Los desplazamientos del máximo de absorción de una banda a mayores o menores longitudes de onda se denominan desplazamientos batocrómicos e hipsocrómicos respectivamente, y pueden ser debidos a varios motivos como la introducción de un sustituyentes, cambios de disolvente o pH. Estas variaciones también producen el incremento (efecto hipercrómico) o el detrimento (efecto hipocrómico) de la intensidad de una banda de absorción.

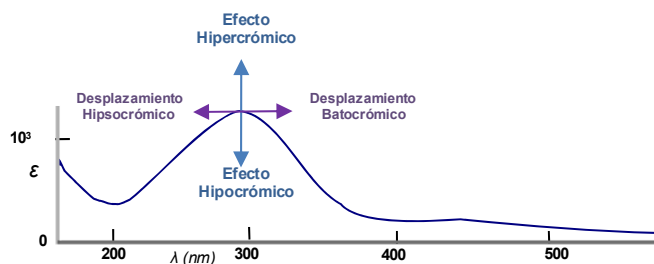


Figura 3.1. 2

Las bandas de absorción en el espectro de UV suelen ir asociadas a una letra. Por ejemplo los compuestos aromáticos pueden presentar varias bandas, cuyo número e intensidad dependen del grado de sustitución, siendo las más características las bandas *E*, *K*, *B* y *R*.

Banda	λ_{max}	ϵ
<i>E</i>	180-220	$2-6 \times 10^3$
<i>K</i>	220-250	$1-3 \times 10^4$
<i>B</i>	250-290	$10^2 - 10^3$
<i>R</i>	275-330	10-100

El espectro de absorción de UV de un azobenceno presenta dos bandas de absorción características, correspondientes a las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ (banda K) y $n \rightarrow \pi^*$ (banda R). La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ se encuentra generalmente en la región de UV-cercano y es también común a sistemas carbonados referibles como el estilbena (**Figura 3.1. 3**).

¹⁵⁷ La transición electrónica denominada $n \rightarrow \pi^*$ se suele situar en la región del visible, y se debe a la presencia del par de electrones sin compartir de los átomos de nitrógeno.¹⁵⁸ Esta segunda transición electrónica es también la responsable de que los azobencenos tengan un proceso dinámico de fotoisomerización diferente a los sistemas carbonados.

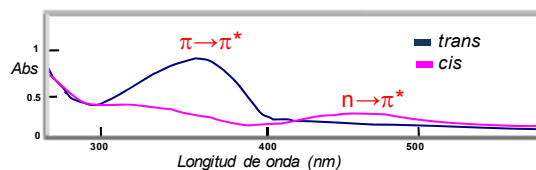


Figura 3.1. 3

Los azocromóforos aromáticos se pueden clasificar en tres tipos en función del orden energético de sus estados electrónicos $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$. Este orden depende en gran medida de la naturaleza electrónica y el grado de impedimento estérico de los sustituyentes de los anillos aromáticos del azobenceno. Cada tipo de azocromóforo además tiene un color predominante definido por la longitud de onda de la banda de absorción máxima (λ_{max}) (indicado entre paréntesis en cada caso):

i) Tipo azobenceno: Derivados en los que la naturaleza electrónica de los anillos aromáticos es muy parecida al azobenceno más sencillo (Ph-N=N-Ph). Son aquellos que presentan una banda $\pi \rightarrow \pi^*$ muy intensa en la región del UV, y una $n \rightarrow \pi^*$ más débil en el visible (color amarillo).

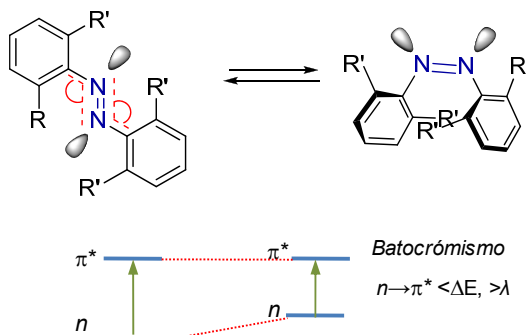
ii) Tipo aminoazobenceno (*para*- o *orto*-(X)- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N=N-Ar}$): Son azocompuestos que presentan sustituyentes dadores de electrones (X) en las posiciones *orto* o *para* (color naranja). Las bandas $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ aparecen muy juntas o incluso colapsan en la región del UV-visible cercano.

¹⁵⁷ R. J. Sension, S. T. Repinec, A. Z. Szarka, R. M. Hochstrasser, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 6291-6315.

¹⁵⁸ T. Nägele, R. Hoche, W. Zinth, J. Wachtveitl, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, 272, 489-495.

iii) Tipo *pseudo*-estilbeno [(X)-C₆H₄-N=N-C₆H₄-(Y)]: Presentan sustituyentes dadores (X) y aceptores de electrones (Y) en las posiciones 4- y 4'-respectivamente (sistema push/pull) (color rojo). La banda de absorción correspondiente a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ se desplaza hacia el rojo, cambiando incluso el orden de aparición con la banda $n \rightarrow \pi^*$.

La longitud de onda (nm) a la que aparece la transición $n \rightarrow \pi^*$ es también muy sensible al impedimento estérico en torno a la agrupación azo -N=N-. Por ejemplo, en los azobencenos que presentan sustituyentes en posiciones *orto* muy voluminosos, se produce una distorsión del ángulo entre -N=N-C-, y la transición $n \rightarrow \pi^*$ aparece a menores energías, es decir sufre un desplazamiento batocrómico (hacia el rojo). El descenso energético observado con el aumento del ángulo -N=N-C se debe fundamentalmente a la variación de la estabilidad del orbital “n” involucrado en esta excitación, más que a variaciones del orbital π^* . El aumento del ángulo -N=N-C, lleva implícita una aproximación de los pares de electrones sin compartir de cada uno de los nitrógenos del doble enlace N=N. Esta interacción desfavorable entre ambos pares sin compartir hace que aumente el contenido energético del orbital molecular (OM) “n”. Como consecuencia, la energía necesaria para excitar un electrón del OM “n” al OM antienlazante π^* disminuye, apareciendo esta transición a longitudes de onda (nm) más altas.



El proceso de isomerización $E \rightarrow Z$ suele ir también acompañado de un cambio de color a tonalidades más intensas. Los espectros de absorción de ambos isómeros se diferencian fundamentalmente en los siguientes aspectos:¹⁵⁹

- Isómero *trans*: la banda de absorción $\pi \rightarrow \pi^*$ es muy intensa, con un coeficiente de extinción molar¹⁶⁰ (ϵ) en torno a $2\text{--}3 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, mientras que la segunda banda ($n \rightarrow \pi^*$)

¹⁵⁹ N. Tamai, H. Miyasaka, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1875-1890.

¹⁶⁰ Capacidad que tiene una sustancia de absorber la radiación electromagnética a cada longitud de onda, $\epsilon = A / c \cdot l$ donde A = Absorbancia, c = concentración molar del soluto y l = longitud de la cubeta (habitualmente 1 cm).

aparece mucho más débil ($\epsilon \sim 400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), debido a que esta transición en el isómero *trans* no está permitida por las reglas de simetría (**Figura 3.1. 4**, línea azul).

- Isómero *cis*: la banda $\pi \rightarrow \pi^*$ se desplaza a longitudes de onda más cortas (efecto hipsocrómico), disminuyendo notablemente en intensidad ($\epsilon \sim 7\text{-}10 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Por otro lado, la transición electrónica $n \rightarrow \pi^*$ (380-520 nm) en el isómero *cis* está permitida, lo que se traduce en un aumento de su intensidad ($\epsilon \sim 1500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) con respecto al isómero *trans* (**Figura 3.1. 4**, línea rosa).

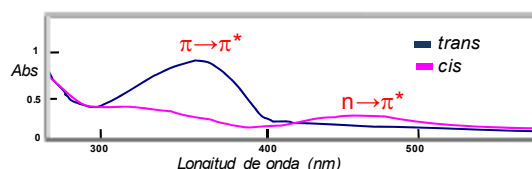
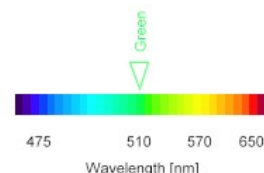


Figura 3.1. 4

Estas diferencias permiten observar la interconversión fotoquímica que se puede llevar a cabo, irradiando con una luz de una determinada longitud de onda (λ) obteniéndose diferentes proporciones de los estados fotoestacionarios (PSS) *cis* y *trans*. La longitud de onda que provoca la excitación depende de la naturaleza de los sustituyentes de los grupos arilo, aunque en la mayoría de los casos, la isomerización *trans* \rightarrow *cis* se promueve irradiando con luz UV (generalmente entre 320 y 380 nm), mientras que la fotoreversión *cis* \rightarrow *trans* se favorece con luz azul, a longitudes de onda entre $\lambda \sim 400\text{-}450 \text{ nm}$. Esta reversión también puede ser térmica. Generalmente las dos conversiones fotoquímicas se dan en una escala de tiempo de picosegundos, mientras que la relajación térmica del isómero *cis* al isómero *trans* es mucho más lenta (del orden de segundos u horas).

En este punto es interesante destacar que existe una demanda creciente de interruptores moleculares que puedan fotomodularse con luz de menor energía (por ejemplo luz verde 500-550 nm), en vez de la característica luz UV, especialmente dentro del ámbito biológico¹⁶¹. Esto es debido principalmente, a que la luz UV presenta una alta dispersión, lo que dificulta su penetración a través de las células y los



¹⁶¹ a) A. A. Beharry, O. Sadoski, G. A. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19684-19687.
b) W. Wu, L. Yao, T. Yang, R. Yin, F. Li, Y. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15810-15813.

tejidos biológicos. Además, la luz UV puede desencadenar, entre otros fenómenos, procesos de apoptosis celular, limitando la posible aplicación de estos interruptores moleculares en cultivos celulares.¹⁶²

La longitud de onda necesaria para producir la fotoisomerización *trans*→*cis* de azobencenos puede variar en función de la sustitución de los anillos aromáticos, especialmente con la naturaleza electrónica y la posición de los sustituyentes. Así por ejemplo, es conocido que la incorporación de grupos electrón donadores en las posiciones *orto*- y/o *para*- de los azobencenos desplaza notablemente hacia el rojo la longitud de onda necesaria para producir la fotoisomerización *trans*→*cis*. Sin embargo Los azocompuestos *orto* sustituidos tienen como principales inconvenientes su baja conversión al isómero *cis*, así como una rápida reisomerización térmica *cis*→*trans*, lo que supone irradiar con una fuente de luz muy intensa para mantener un porcentaje útil del isómero *cis*.

DICROISMO CIRCULAR

Cuando los azobencenos forman parte de moléculas quirales el proceso de fotoisomerización puede ser también evaluado mediante técnicas quirópticas, tales como medidas de la rotación óptica $[\alpha]$, técnicas de HPLC quiral o medidas de Dicroísmo Circular (DC) que permiten evaluar y cuantificar el proceso de fotoisomerización de la estructura ópticamente activa.

El dicroísmo circular¹⁶³ es una técnica espectroscópica de absorción en la que se utiliza luz polarizada, desarrollada en 1990 por Neumann Biot y Snatzke Fresnel. La palabra *dicroísmo* proviene del griego *dikhroos* que significa “dos colores”, haciendo de esta forma referencia a cualquier dispositivo óptico capaz de dividir un haz luminoso en dos. Un rayo de luz polarizado en un plano puede considerarse formado por dos componentes polarizados circularmente, uno a la derecha y el otro a la izquierda. Estos componentes están en fase y son de la misma amplitud. Al pasar por un medio ópticamente activo,

¹⁶² Vease por ejemplo: (a) G. Banerjee, N. Gupta, A. Kapoor, G. Raman, *Cancer Lett.* **2005**, 223, 275. (b) P.Kamarajan, C.Chao, *Biosci. Rep.* **2000**, 20, 99. (c) S.Cooper, J. Ranger-Moore, T. G.Bowden, *Mol. Carcinog.* **2005**, 43, 108. (d) M. A. Bachelor, G. T.Bowden, *Semin. Cancer Biol.* **2004**, 14, 131. (e) B. D.Weger, M. Sahinbas, G. W. Otto, P. Mracek, O. Armant, D. Dolle, K. Lahiri, D. Vallone, L. Ettwiller, R. Geisler, N. S. Foulkes, T. Dickmeis, *PLoS One* **2011**, 6, No. e17080. (f) T. K. Tamai, V. Vardhanabhuti, N. S. Foulkes, D. Whitmore, *Curr. Biol.* **2004**, 14, R104.

¹⁶³ N. Berova, R. W Woody en *Circular Dichroism, Principles and Applications*, Eds.: K. Nakanishi,; VCH, Weinheim, **1994**. A. A. Beharry, O. Sadovski, G. A. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19684-19687. b) W. Wu, L. Yao, T. Yang, R. Yin, F. Li, Y. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15810-15813.

cada componente interactúa de manera diferente, produciéndose una absorción desigual con las moléculas quirales presentes. La interacción de la radiación con la muestra induce un desfase y un cambio de magnitud diferencial en ambos componentes circularmente polarizados de la luz. La medida de la absorción desigual polarizada circularmente dextrógira y levógira se denomina *dicroísmo circular* (DC). Un espectro de dicroísmo circular puede presentar *picos* (en lugar de máximos para evitar confusiones con los máximos de UV) con valores positivos de absorción, o *valles* (valores negativos de absorción) (ver **Figura 3.1. 5**). Por ejemplo, una curva de DC con efecto Cotton positivo es aquella que presenta un pico a mayor longitud de onda que un valle (línea azul **Figura 3.1. 5**), también se pueden observar efectos Cotton múltiples cuando la curva presenta varios picos, valles o inflexiones.

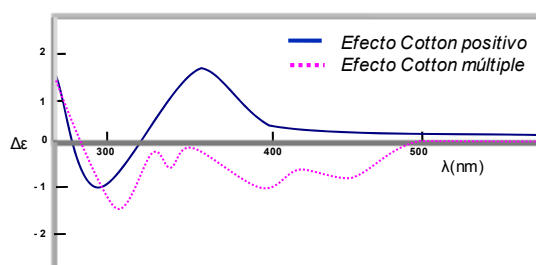


Figura 3.1. 5

La presencia de un pico en los espectros de dicroísmo circular puede ser consecuencia principalmente de dos situaciones:

- a) El cromóforo forma parte de un elemento quiral, como por ejemplo moléculas helicoidales, o cromóforos que sean parte de un eje quiral.
- b) La molécula posee un cromóforo cercano a un centro estereogénico, un eje o un plano quiral, con el que de algún modo interacciona.

Cuando una molécula quiral presenta dos cromóforos cercanos tanto energéticamente como espacialmente, los espectros de UV-vis y de dicroísmo circular pueden presentar lo que se denomina un acoplamiento excitónico (EC: excitonic coupled). El acoplamiento excitónico es consecuencia de la deslocalización de un estado excitado entre los dos cromóforos; este fenómeno da lugar a un desdoblamiento del estado excitado (Davydov splitting). En los espectros de UV-vis este desdoblamiento se puede reconocer como una banda de absorción más ancha centrada en la longitud de onda de la transición correspondiente (λ_0). En los espectros de DC de moléculas quirales con dos cromóforos no coplanares, el acoplamiento

excitónico quiral se manifiesta como un efecto Cotton con dos signos opuestos, es decir se observan dos picos consecutivos de signo opuesto. La diferencia de longitud de onda entre el máximo y el mínimo representa el desdoblamiento de Davydov. La amplitud y el signo del ECCD (excitonic coupling circular dichroism) están estrechamente relacionados con la orientación de los cromóforos, así como con la configuración y conformación molecular del compuesto.

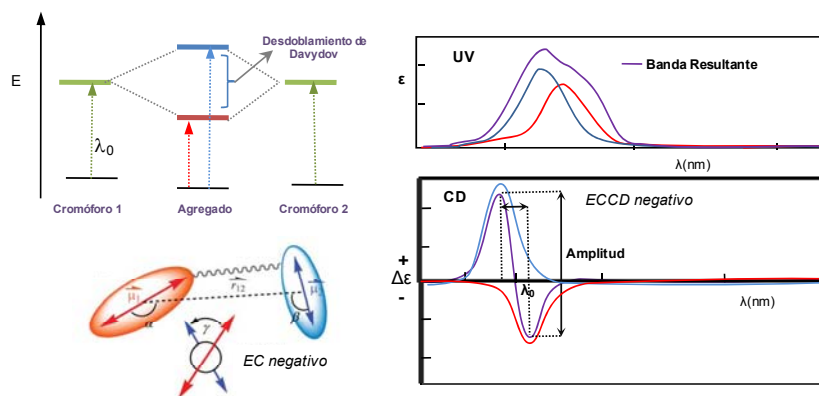


Figura 3.1. 6

El signo del EC viene dado por el signo del pico que aparece a mayor longitud de onda (es decir positivo cuando el segundo pico es positivo y negativo cuando el segundo pico es negativo, **Figura 3.1. 7**). El signo del efecto excitónico quiral puede calcularse teóricamente del siguiente modo: mirando la conformación más estable a través de los dos cromóforos, un EC negativo se asocia a la dirección del giro que supone ir del primer cromóforo al segundo en sentido contrario a las agujas del reloj, y viceversa. Así se asociando una quiralidad positiva para un EC positivo y una quiralidad negativa para un EC negativo.

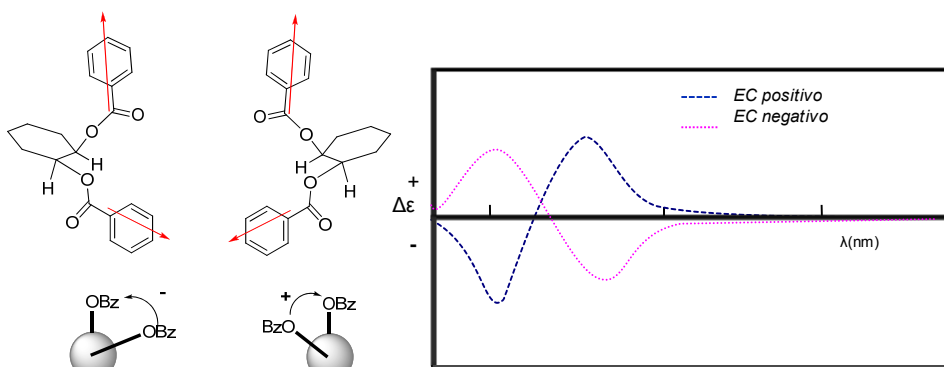


Figura 3.1. 7

En el ejemplo de la **Figura 3.1. 7** los grupos carbonilo y arilo de los ésteres benzoicos deben adoptar una conformación como la representada, para aliviar interacciones desestabilizantes (polares y estéricas). En esta disposición los acoplamientos excitónicos corresponden a los representados en la **Figura 3.1. 7**. El enantiómero R, R presenta un EC negativo (azul) y el S,S positivo (rojo).

Si se observa detalladamente el proceso de fotoisomerización se puede apreciar como la distorsión estructural que se produce al pasar del isómero *trans* al *cis* lleva implícita la generación espontánea de una estructura que presenta quiralidad helicoidal, pudiéndose formar dos enantiómeros *cis-P* o *cis-M* (**Figura 3.1. 8**). Gracias a las propiedades fotocromáticas de los azobencenos esta quiralidad helicoidal foto-emergente puede detectarse empleando la técnica del DC. Si bien en las últimas décadas se ha realizado un considerable progreso en el desarrollo de nuevos azobencenos como interruptores moleculares, son sin embargo muy escasos los ejemplos donde se logra controlar la quiralidad inducida por este foto-movimiento molecular.^{164,165}

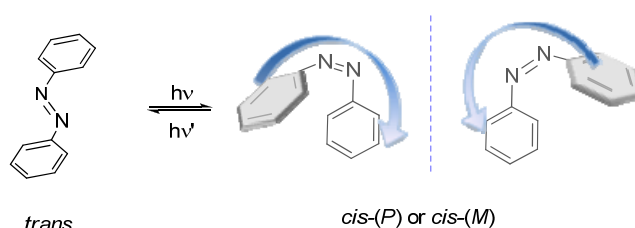


Figura 3.1. 8

3.2 INTERRUPTORES MOLECULARES: AZOBENCENOS

Los interruptores moleculares se definen como compuestos que mediante un estímulo externo pueden fluctuar entre dos o más estados con distintas propiedades. Para que estos procesos sean útiles deben satisfacer algunos requerimientos básicos, como son:

- Poseer una gran diferencia en magnitud entre el valor inicial y final de la propiedad en estudio.
- Ser lo suficientemente estables como para poder leer la información de los estados sin provocar cambios en los mismos.

¹⁶⁴ G. Haberhauer, C. Kallweit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2418-2421.

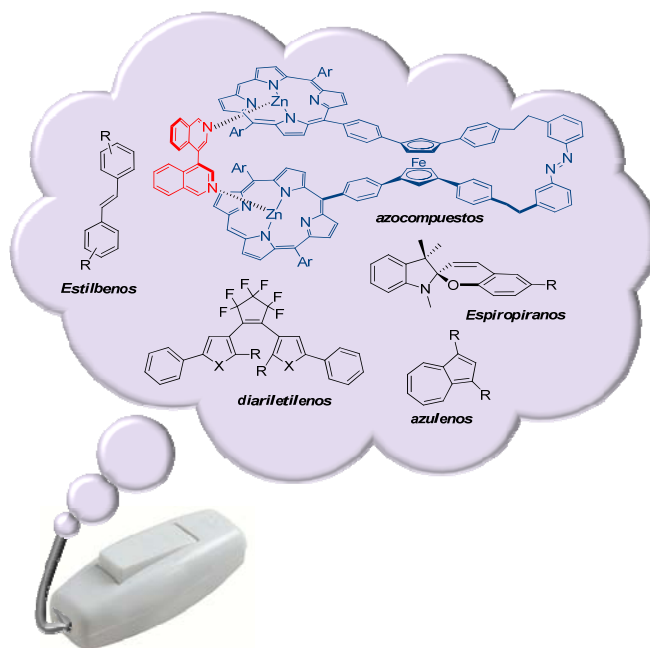
¹⁶⁵ K. Takaishi, M. Kawamoto, K. Tsubaki, T. Furuyama, A. Muranaka, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1778-1782.

- c) La barrera de interconversión entre los estados tiene que ser más alta que la energía térmica a la temperatura de trabajo.

En general, es esencial que se produzcan cambios observables y/o medibles en las propiedades físicas o químicas de un interruptor molecular. Estos cambios en las propiedades requieren algunos cambios en la estructura molecular, los cuales están relacionados normalmente con la conformación, la configuración y/o el estado de oxidación. Otro parámetro clave es el estímulo requerido para desencadenar la transición entre los estados inicial y final. La naturaleza de dicho estímulo está relacionada con las aplicaciones deseadas y éste puede ser químico (pH, procesos redox, procesos de coordinación...) y/o físico (tensión mecánica, temperatura, radiación electromagnética, campo eléctrico...).

Los denominados fotointerruptores moleculares son sistemas que por efecto de una irradiación con luz sufren un cambio reversible entre dos estados. Algunos ejemplos de fotointerruptores moleculares son los derivados de estilbeno, azobencenos, diariletilenos, azulenos, o espiropiranos, recogidos en el Esquema 3.2. 1.¹⁶⁶ que corresponden a los sistemas más habituales.

¹⁶⁶ B. L. Feringa, R. A. van Delden, N. Koumura, E. M. Geertsema, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1789-1816.



Esquema 3.2. 1

Como se ha comentado anteriormente, el trabajo desarrollado en esta tesis doctoral se ha centrado en la síntesis y estudio de una nueva familia de azobencenos enantiopuros, como interruptores moleculares.

La isomerización del grupo azo desde el isómero *trans*- más estable, hasta el *cis*- por efecto de la luz, es el proceso por el que los azobencenos se pueden comportar como interruptores moleculares.

3.2.1 FOTOISOMERIZACIÓN DE AZOBENCENOS: MOVIMIENTO MOLECULAR.

APLICACIONES BIOLÓGICAS

Gracias a las propiedades fotocromáticas y al fácil acceso sintético de los azobencenos, se ha desarrollado una gran variedad de dispositivos foto-sensibles que contienen este fragmento estructural cuya complejidad es cada vez mayor así como su originalidad y utilidad.^{167,168} Entre los azocompuestos descritos hasta ahora merece la pena mencionar los denominados

¹⁶⁷ a) C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2475-2532; b) R. H. El Halabieh, O. Mermut, C. J. Barrett, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1445-1465.

¹⁶⁸ a) A. Natansohn, P. Rochon, L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4139; b) R. H. El Halabieh, O. Mermut, C. J. Barrett, *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1445; c) S. Yitzchaik, T. Marks, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 197; d) I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 367-385.

polímeros inteligentes,¹⁶⁹ enzimas inteligentes,¹⁷⁰ así como diferentes máquinas moleculares basadas en esta unidad de azobenceno.^{171,172,173} A continuación se recogen algunos de los ejemplos más sobresalientes publicados que han dado lugar a distintos tipos de aplicaciones.

APLICACIONES BIOLÓGICAS

La introducción de un fragmento de azobenceno en una molécula con actividad biológica¹⁷⁴ como una proteína, puede controlar espacial y temporalmente una gran variedad de procesos biológicos por regulación directa de la actividad de enzimas,¹⁷⁵ péptidos y polipéptidos,¹⁷⁶ receptores¹⁷⁷ o canales de iones.¹⁷⁸ Esta estrategia es muy atractiva porque permite controlar la conformación y como consecuencia la actividad de las biomoléculas de un modo reversible, sin adición de ningún reactivo. Los efectos estructurales que provoca la

¹⁶⁹ Y. Yu, M. Nakano, T. Ikeda, *Nature* **2003**, 425, 145.

¹⁷⁰ T. Shimoboji, E. Larenas, T. Fowler, S. Kulkarni, A. S. Hoffman, P. S. Stayton, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99, 16592-16596.

¹⁷¹ a) *Molecular Switches*; (Ed.: B. L. Feringa), Wiley-VCH GmbH: Weinheim, Germany, **2001**; b) *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1685-1890 (volumen monográfico); c) T. Hugel, N. B. Holland, A. Cattani, L. Moroder, M. Seitz, H. E. Gaub, *Science* **2002**, 296, 1103-1106; d) V. Balzani, A. Credi, B. Ferrer, S. S. M. Venturi, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 262, 1-27; e) K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1377-1400.

¹⁷² a) M. Yamada, M. Kondo, J. Mamiya, Y. Yu, M. Kinoshita, C. J. Barret, T. Ikeda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4986-4988. b) C. J. Barrett, J.-I. Mamiya, K. G. Yager, T. Ikeda, *Soft Matter*, **2007**, 3, 1249-1261.

¹⁷³ K. Ichimura, S.-K. Oh, M. Nakagawa *Science* **2000**, 288, 1624-1626.

¹⁷⁴ a) T. E. Schrader, W. J. Schreier, T. Cordes, F. O. Koller, G. Babitzki, R. Denschlag, C. Renner, M. Löweneck, S.-L. Dong, L. Moroder, P. Tavan, W. Zinth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2007**, 104, 15729-15734; b) H. Asanuma, X. Liang, H. Nishioka, D. O Matsunaga, M. Liu, M. Komiyama, *Nature Prot.* **2007**, 2, 203-212; c) O. Srinivas, A. Surolia, N. Jayaraman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2124-2125; d) L. Guerrero, O. S. Smart, C. J. Weston, D. C. Burns, G. A. Woolley, R. K. Allemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7778-7782; e) A. M. Caamaño, M. E. Vázquez, J. Martínez-Costas, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3104-3107.

¹⁷⁵ a) P. R. Westmark, J. P. Kelly, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3416-3419; b) T. Hohsaka, K. Kawashima, M. Sisido, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 413-414; c) K. Nakayama, M. Endo, T. Majima, *Chem. Commun.* **2004**, 21, 2386-2387; d) I. Willner, S. Rubin, A. Riklin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3321-3325.

¹⁷⁶ a) S.-L. Dong, M. Löweneck, T. E. Schrader, W. J. Schreier, W. Zinth, L. Moroder, C. Renner, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1114-1120; b) G. A. Woolley, A. S. I. Jaikaran, M. Berezovski, J. P. Calarco, S. N. Krylov, O. S. Smart, J. R. Kumita, *Biochem.* **2006**, 45, 6075-6084; c) C. Renner, U. Kusebauch, M. Löweneck, A. G. Milbradt, L. Moroder, *J. Pep. Res.* **2005**, 65, 4-14; d) O. Pieroni, A. Fissi, N. Angelini, F. Lenci, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 9-17; e) I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 367-385; f) C. Renner, L. Moroder, *ChemBioChem.* **2006**, 7, 868-878; g) A. Aemissegger, V. Kräutler, W. F. Van Gunsteren, D. Hilvert, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2929-2936.

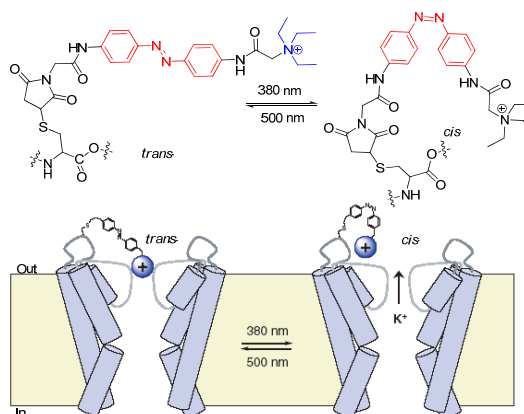
¹⁷⁷ F. G. Cruz, J. T. Koh, K. H. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8777-8778.

¹⁷⁸ a) L. Lien, D. C. J. Jaikaran, Z. Zhang, G. A. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12222-12223; b) M. Banghart, K. Borges, E. Isacoff, D. Trauner, R. H. Kramer, *Nat. Neurosci.* **2004**, 7, 1381-1386.

isomerización del grupo azo pueden ser amplificados en el anfitrión o poner en marcha una cascada de respuestas fotofísicas y fotoquímicas secundarias.

La primera aplicación de un azobenceno en biología se publicó a finales de los años 60, para foto-regular la actividad de la quimotripsina, una enzima digestiva.¹⁷⁹ Poco más tarde, se aplicó una estrategia similar en los estudios funcionales y estructurales del receptor de acetilcolina.¹⁸⁰

La fotoisomerización de azocompuestos también se ha empleado como herramienta para controlar la apertura y el cierre de poros en membranas celulares, esencial para el transporte de iones.¹⁸¹ Un ejemplo muy ilustrativo es el descrito por Trauner, Kramer y colaboradores para controlar el canal de iones K^+ en células neuronales (Esquema 3.2. 2).¹⁸² Cuando el azobenceno adopta la configuración *trans*, bloquea el flujo de iones K^+ . Después de irradiar con una longitud de onda de 380 nm se genera el isómero *cis* y la distancia entre los anillos aromáticos queda acortada. Esto permite el paso de iones ya que el azocompuesto es incapaz de obstruir el canal.



Esquema 3.2. 2

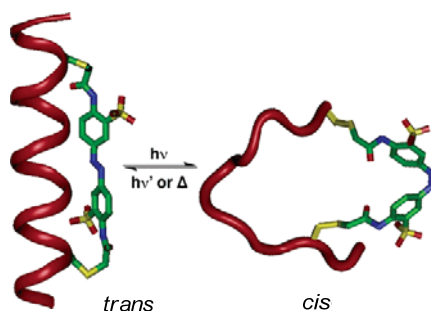
¹⁷⁹ H. Kaufman, S.M. Vratsanos, B. F. Erlanger *Science* **1968**, 162, 1487-1489.

¹⁸⁰ W. J. Deal, B. F. Erlanger, D. Nachmansohn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1969**, 64, 1230-1234.

¹⁸¹ T. Sata, Y. Shimokawa, K. Matsusaki, *J. Membr. Sci.* **2000**, 171, 31-43.

¹⁸² M. Banghart, K. Borges, E. Isacoff, D. Trauner, R. H. Kramer, *Nat. Neurosci.* **2004**, 7, 1381-1386.

Woolley y col.¹⁸³ han incorporando derivados de azobenceno a un polipéptido para controlar la conformación de α -hélice del ADN, y así disponer de una herramienta que permita fotomodular la relación conformación-interacción, tan importante en el reconocimiento biológico. Un ejemplo representativo se recoge en el Esquema 3.2. 3. En este caso el azo derivado está unido a un polipéptido de 18 aminoácidos, que posee una elevada afinidad por el ADN. Cuando el grupo azo presenta su isomería *trans*, el ADN mantiene su conformación de α -hélice mientras que al fotoisomerizar y obtener el isómero *cis* esta helicidad se ve interrumpida. Al interrumpirse dicha helicidad, ya no se produce reconocimiento biológico.



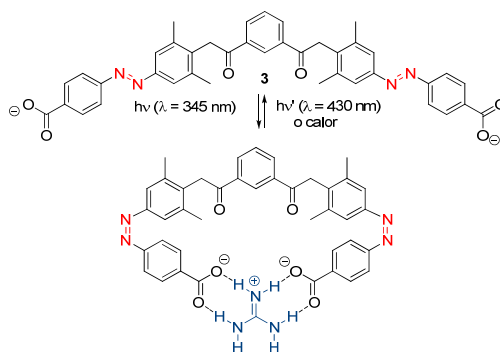
Esquema 3.2. 3

Las propiedades fotocromáticas de los azobencenos también encuentran aplicaciones en el reconocimiento de tipo “host-guest”.^{184,185} Por ejemplo, el bis-azocompuesto representado en el Esquema 3.2. 4 se comporta como un excelente receptor del ión guanidinio ya que se establecen interacciones de hidrógeno entre ambos sólo cuando el azobenceno adopta la configuración *cis*.^[184]

¹⁸³ a) J. Bredenbeck, J. Helbing, J. R. Kumita, G. A. Woolley, P. Hamm, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*, 2379-2384; b) L. Guerrero, O. S. Smart, G. A. Woolley, R. K. Allemann, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15624-15629.

¹⁸⁴ C. A. Hunter, M. Togrul, S. Tomas, *Chem. Commun.* **2004**, 108-109.

¹⁸⁵ A. Goodman, E. Breinlinger, M. Ober, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6213-6214.



Esquema 3.2. 4

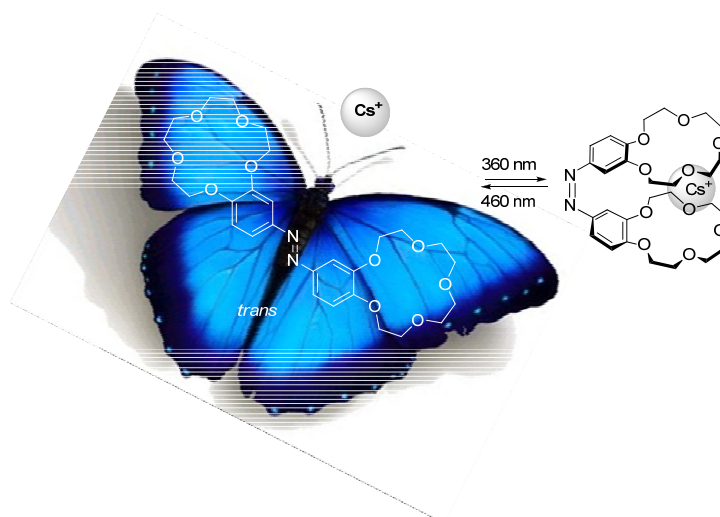
Entre los sistemas con propiedades de inclusión y complejación de iones,^[186] se han descrito varias clases de compuestos denominados azofanos, azocoronas,^[187] azocriptandos, azociclodextrinas, azocalixarenos.^[188] Estos sistemas, se pueden introducir en la estructura de un azocompuesto cambiando las propiedades enlazantes de algunos iones entre los isómeros *cis*- y *trans*-. Por ejemplo el sistema de azocorona representado en el Esquema 3.2. 5 muestra una mayor selectividad por los iones $\text{Na}^+ < \text{K}^+ < \text{Rb}^+ < \text{Cs}^+$. Rb^+ y Cs^+ ⁺¹⁸⁹ cuando adopta la conformación *cis*-.

¹⁸⁶ a) S. Shinkai en *Molecular Switches*, (Ed.: B. L. Feringa), Wiley-VCH Verlag, **2001**, Cap. 9, pp. 281-307; b) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495-2496; c) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036; d) F. Vögtle, H. Sieger, W. M. Müller, *Top. Curr. Chem.* **1981**, *98*, 107-161; e) F. Vögtle, W. M. Müller, W. H. Watson, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 131-164.

¹⁸⁷ a) S. Shinkai, O. Manabe en *Host Guest Complex Chemistry, Macrocycles*, Springer-Verlag, Berlin, **1983**; b) K. Kimura, R. Mizutani, T. Suzuki, M. Yokoyama, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1998**, *32*, 295-310; c) K. Naemura, K. Ueno, S. Takeuchi, Y. Tobe, T. Kaneda, Y. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8475-8476; d) N. Tamaoki, M. Wada, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6284-6285.

¹⁸⁸ a) M. Fujimaki, Y. Matsuzawa, Y. Hayashi, K. Ichimura, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 165-166; b) J. S. Kim, O. J. Shon, J. K. Lee, S. H. Lee, J. Y. Kim, K. M. Park, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1372-1375; c) R. Gu, S. Depraetere, J. Kotek, J. Budka, E. W. Wysiecka, J. F. Biernat, W. Dehaen, *Org. Bio. Chem.* **2005**, *3*, 2921-2923.

¹⁸⁹ S. Shinkai, T. Minami, Y. Kusano, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1851-1852.



Esquema 3.2. 5

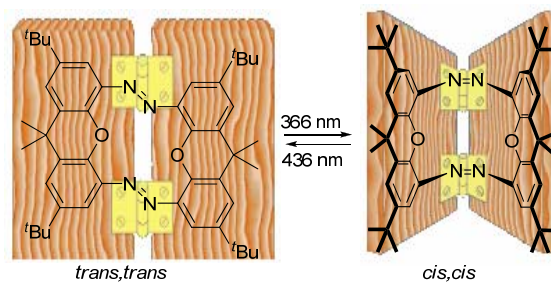
La fotoisomerización de este doble éter corona tiene un movimiento similar al de una mariposa, y sólo cuando se irradia para formar isómero *cis*, los cationes pueden situarse entre los dos anillos de poliéter obteniéndose una estructura de tipo “sandwich” (Esquema 3.2. 5).

DISPOSITIVOS MOLECULARES BASADOS EN AZOBENCENOS

Bisagra molecular

El dispositivo molecular diseñado por Tamaoki y colaboradores¹⁹⁰ es capaz de fotoemular el movimiento de una bisagra. Este interruptor consta de dos unidades de azocompuesto aromáticos, que comparten dos fragmentos de xanteno coplanares (Esquema 3.2. 6). Dada la coplanaridad de los anillos adyacentes a la agrupación azo, la fotoisomerización de este sistema fuerza un movimiento molecular similar al de una bisagra, en donde los dos anillos aromáticos se disponen en un ángulo de 90°. En el proceso de fotoisomerización intervienen tres formas isoméricas (*trans, trans*) → (*trans, cis*) → (*cis, cis*). El isómero intermedio *trans, cis*- posee una elevada tensión de anillo, y es más inestable que los isómeros (*trans, trans*)- y (*cis, cis*)- (28 y 2.6 Kcal·mol⁻¹ respectivamente).

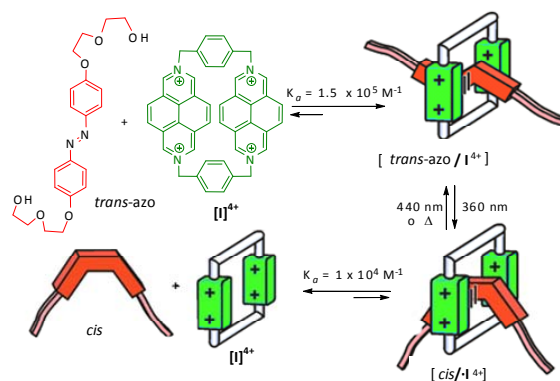
¹⁹⁰ Y. Norikane, N. Tamaoki, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2595-2598.



Esquema 3.2. 6

Enhebrador molecular

Stoddart, Balzani y col.¹⁹¹ han creado un dispositivo molecular capaz de desplazarse al interior de un ciclofano, como si fuera un hilo en un ojal (Esquema 3.2. 7).¹⁹² La interacción entre ambos sistemas se mide en base a la fluorescencia emitida por la sal de piridinio del ciclofano libre.



Esquema 3.2. 7

Cuando se irradia a 360 nm se obtiene el *cis* azobenceno. No hay interacción azobenceno-ciclofano por lo que aumenta la fluorescencia de la sal de piridinio del ciclofano.

¹⁹¹ a) M. Asakawa, P. R. Ashton, V. Balzani, C. L. Brown, A. Credi, O. A. Matthews, S. P. Newton, F. M. Raymo, A. N. Shipway, N. Spencer, A. Quick, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 860-875. b) R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 445-455.

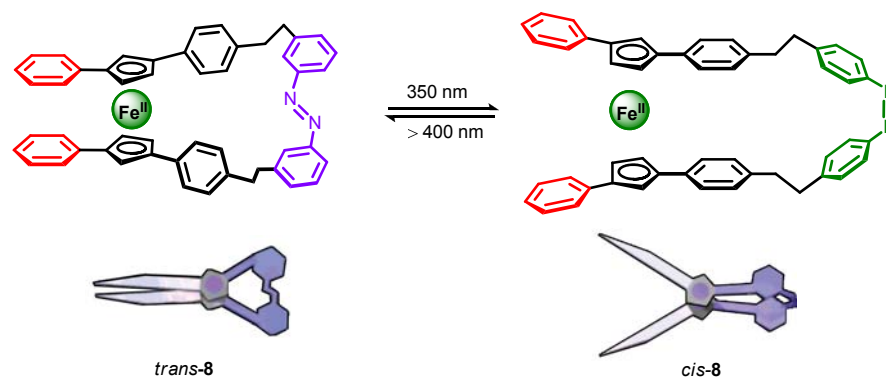
¹⁹² Otro ejemplo similar, ver: K. S. Jeong, K. J. Chang, Y. J. An, *Chem. Commun.* **2003**, 1450-1451.

Dejando la mezcla en la oscuridad o irradiando con luz de $\lambda = 440$ nm el isómero *trans* se regenera y se vuelve a “enhebrar la aguja”. Hay una interacción entre el azobenceno y el ciclofano por una transferencia de carga de los átomos de azobenceno dadores de electrones al ciclofano por lo que se produce una inhibición de la fluorescencia. De esta forma gracias a la isomerización del doble enlace N=N se desencadena un movimiento de tipo enhebrado/desenhebrado exclusivamente gobernado por luz.

Tijeras moleculares

En el año 2003, el grupo de Aida describió una nueva generación de dispositivos moleculares ópticos constituidos por sistemas orgánicos de diferente naturaleza conectados entre sí a través de una unidad de azobenceno, como epicentro del movimiento. En primer lugar sintetizó un interruptor molecular capaz de realizar un movimiento de apertura y cierre similar al de una tijera. Este interruptor consta de una unidad central de ferroceno 1,1',3,3'-tetrasustituido, dos grupos fenilo a modo de hojas de tijera y dos grupos feniletieno como asas unidas a través de un azobenceno.¹⁹³ La irradiación con una luz de λ 350 nm (180 min) conduce a una mezcla de isómeros *trans/cis* 11/89, mientras que la exposición a luz visible ($\lambda > 400$ nm, 15 min), vuelve a enriquecer el isómero *trans* hasta un 46%. El movimiento molecular se ha estudiado en base a los espectros de dicroísmo circular (CD), ¹H-RMN y cálculos DFT, confirmando que el cambio en la configuración del doble enlace N=N modifica la posición inicial del ferroceno lo que se traduce en una apertura (*cis*) y cierre (*trans*) de las “laminas” de fenilo (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). El ángulo entre los dos anillos de fenilo se altera desde aproximadamente 9° cuando se cierra la “tijera” (*trans*-8) hasta más de 58° cuando se abre (*cis*-8).

¹⁹³ a) T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5612-5613.
b) T. Muraoka, K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Commun.* **2007**, 1441-1443.



Impulsor molecular

Una de las aplicaciones más interesantes del proceso de isomerización de azobencenos es su utilización como nanoimpulsores de medicamentos. La idea se basa en anclar un azobenceno convenientemente funcionalizado en el interior de una nanopartícula de sílice formando las denominadas nanopartículas mesoestructuradas foto-reactivas LAMS (light-activated mesostructured silica nanoparticles). La unidad de azobenceno se encuentra anclada a la pared de la partícula mientras que el otro extremo permanece libre (**Figura 3.2. 1**).¹⁹⁴

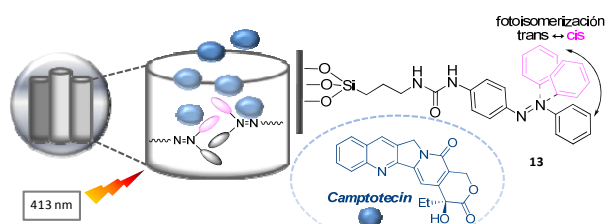


Figura 3.2. 1

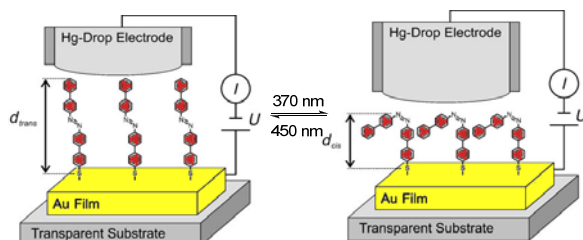
Estas nanopartículas, presentan poros capaces de albergar otro tipo de moléculas, que a su vez pueden ser expulsadas al exterior de forma foto-inducida, gracias al aleteo molecular que se produce en el proceso de isomerización del azobenceno. Las nanopartículas, se tratan con moléculas de camptotecina (CPT), un medicamento empleado en el tratamiento del cáncer, que queda alojado en su interior. Las LAMS (CPT) se incuban durante 3 h con células

¹⁹⁴ a) S. Angelos, E. Johansson, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 2261-2271; b) S. Angelos, E. Choi, F. Vögtle, L. De Cola, J. I. Zink, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *18*, 6589-6592; c) J. Lu, E. I. Choi, F. Tamanoi, J. I. Zink, *Small* **2008**, *4*, 421-426.

cancerosas en la oscuridad. Estas células se irradian posteriormente durante 5 min a 0.1 W cm^{-2} , con una radiación de longitud de onda de $\lambda = 413 \text{ nm}$ donde ambos isómeros poseen el mismo coeficiente de extinción, fomentando un intercambio continuo entre ambos isómeros *trans/cis*, y a continuación se incuban de nuevo en la oscuridad durante 48 h. Este experimento revela que las unidades de azobenceno situadas en el interior de las LAMS (CPT) actúan a modo de impulsores (**Figura 3.2. 1**), liberando el medicamento (CPT) exclusivamente tras irradiar la nanopartícula con una luz a una determinada longitud de onda, y produciendo como consecuencia la muerte celular. El número de moléculas liberadas se puede controlar en función de la intensidad de luz y el tiempo de irradiación.

Elevador molecular

El movimiento molecular individual de un azobenceno en el proceso de isomerización *trans/cis* se puede amplificar cuando el azobenceno se encuentra anclado a un sistema más complejo.¹⁹⁵ La suma cooperante de cada fotoisomerización individual puede magnificar además la respuesta dinámica si los azobencenos se encuentran autoensamblados, generando un movimiento uniforme.¹⁹⁶ Un ejemplo concreto se recoge en el Esquema 3.2. 9, en este caso uno de los anillos del azobenceno posee un resto *p*-mercaptofenilo por el que se encuentra asociado a una capa de Au(111).¹⁹⁷ Todos los azobencenos se orientan formando monocapas autoensambladas (SAMs: self-assembled monolayers). El proceso de isomerización *trans*→*cis* de la unidad de azobenceno depositada en la capa metálica así como la fotoreversión transcurren con muy buen rendimiento.



Esquema 3.2. 9

El foto-movimiento individual de cada azobenceno da lugar a un cambio estructural colectivo, y lo que es más interesante, en una dirección determinada. Este movimiento

¹⁹⁵ L. V. Schfer, E. M. Müller, H. E. Gaub, H. Grubmüller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2232-2237.

¹⁹⁶ G Pace, V. Ferri, C Grave, M. Elbing, C. von Hänisch, M. Zharnikov, M. Mayor, M. A. Rampi, P. Samorí, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *123*, 9937-9942.

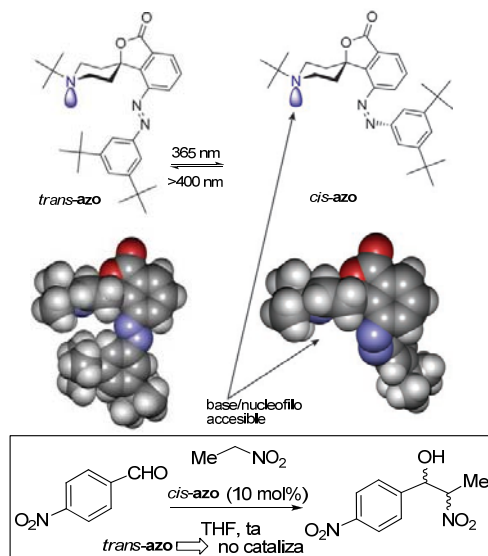
¹⁹⁷ V. Ferri, M. Elbing, G Pace, M. D. Dickey, M. Zharnikov, P. Samorí, M. Mayor, M. A. Rampi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3407-3409.

molecular cooperativo del SAM_{AZO} actúa a modo de *elevador molecular*, siendo capaz de levantar una gota de Hg depositada sobre la monocapa de azobencenos. Además este dispositivo actúa como foto-interruptor de la corriente entre la capa de Au(111) y la gota de Hg. Así, al irradiar con una longitud de onda de $\lambda = 370$ nm se produce un notable aumento de la densidad de corriente, aproximadamente de un orden de magnitud y de forma reversible, y al irradiar con una longitud de onda de $\lambda = 450$ nm se produce el correspondiente descenso.

Base de Brønsted foto-activa

Controlar la conformación de una molécula puede ser una llave para modificar su reactividad. La unión de este concepto con los interruptores moleculares está abriendo las puertas al desarrollo de nuevos compuestos foto-reactivos, en los que su reactividad pueda controlarse a modo de interruptor (on/off) mediante un estímulo externo. Recientemente, Hecht y col.¹⁹⁸ han diseñado una base de Brønsted **n** cuyo pKa varía sustancialmente con la luz. Este estudio se centra en un azobenceno que posee en uno de los anillos aromáticos una lactona espirocíclica fusionada a un piperidina conformacionalmente restringida (Esquema 3.2. 11). En esta estructura, el par de electrones sin compartir del nitrógeno del isómero *trans*-azo se encuentra inaccesible debido al bloqueo que ejerce uno de los sustituyentes ¹Butilo de uno de los anillos aromáticos del azobenceno. El proceso de fotoisomerización *trans*→*cis* cambia la disposición de los anillos aromáticos, desbloqueando el acceso al centro básico de la piperidina. La actividad de este interruptor de tipo base de Brønsted se ha verificado en la reacción de Henry entre el *p*-nitrobenzaldehído y el nitroetano, comprobándose que tan sólo el isómero *cis* es capaz de catalizar la reacción.

¹⁹⁸ a) M. V. Peters, R. S. Stoll, A. Kühn, S. Hecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5968; b) R. S. Stoll, Maiké M. V. Peters, A. Kühn, S. Heiles, R. Goddard, M. Bühl, C. M. Thiele, S. Hecht *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 357.



Esquema 3.2. 10

Control de la Helicidad en el proceso de fotoisomerización de Azobencenos

El proceso de isomerización *trans* → *cis* lleva implícito un cambio de la geometría de la molécula que pasa de disponer los anillos aromáticos en el mismo plano en el isómero *trans* a orientarlos de modo que uno de ellos se dispone en un plano prácticamente perpendicular al del otro. La estructura resultante, que se encuentra representada en la **Figura 3.2. 2** presenta una quiralidad helicoidal. Así el isómero *cis* puede adoptar una forma helicoidal con una configuración *P* o *M* enantiómeras (**Figura 3.2. 2**). Gracias a las propiedades fotocromáticas de los azobencenos cuando esta quiralidad helicoidal foto-emergente se genera de forma estereocontrolada en un sistema ópticamente activo puede ser detectada empleando técnicas quirópticas como el DC. De forma análoga a los sistemas clásicos helicénicos aromáticos ortocondensados, la estabilidad configuracional de los *cis*-azobencenos depende de la barrera de interconversión entre los dos helímeros *cis*-(*P*) y *cis*-(*M*). Uno de los factores que más influye en el valor de esta barrera energética es el tamaño y la naturaleza electrónica de los sustituyentes presentes en el sistema helicénico.

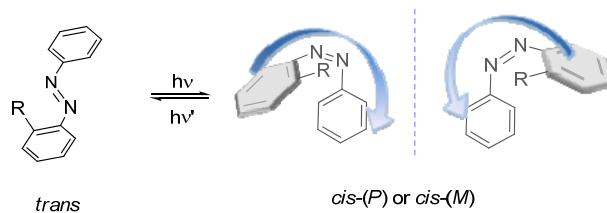
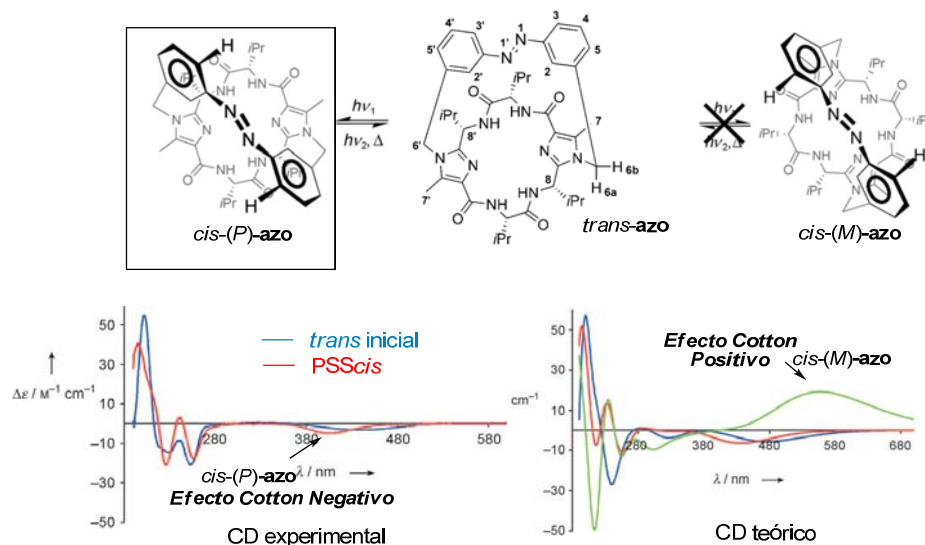


Figura 3.2. 2

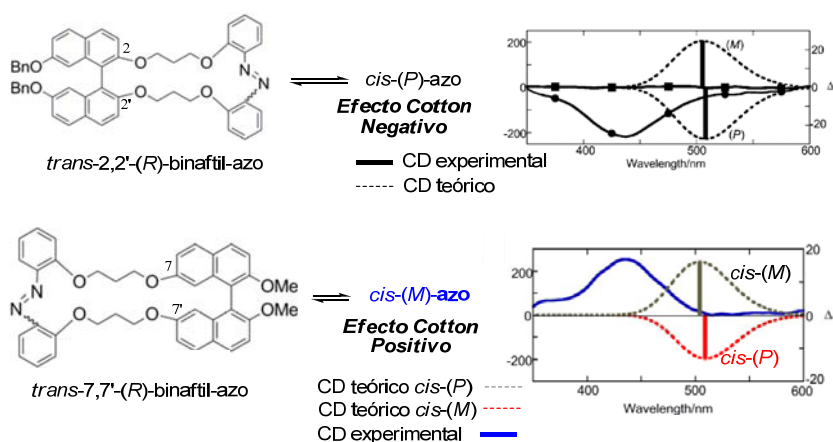
Muy recientemente Haberhauer¹⁹⁹ y col. han diseñado un azocompuesto que fotoisomeriza de forma unidireccional dando lugar exclusivamente al isómero *cis* con helicidad *P*. El azobenceno descrito se encuentra anclado a un ciclopéptido quiral enantiopuro a modo de abrazadera por ambos anillos aromáticos del azobenceno. El sistema es suficientemente flexible como para permitir la isomerización entre el isómero *trans* y el *cis* del azocompuesto, pero a su vez desestabiliza una de las hélices del isómero *cis*. En base a los cálculos de los espectros de Dicroísmo Circular DC teóricos los autores pudieron establecer una correlación entre el signo del efecto Cotton para la banda $n \rightarrow \pi^*$ del azocromóforo (*cis*) con la hélice (*P*) (efecto Cotton negativo) o para la hélice (*M*) (efecto Cotton positivo) del isómero *cis* (Esquema 3.2. 11)



Esquema 3.2. 11

¹⁹⁹ G. Haberhauer, C. Kallweit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1-5.

Posteriormente, Takaishi y col²⁰⁰ describieron la fotoisomerización estereocontrolada de *cis*-azobencenos anclados a una unidad de (*R*)-binaftol. Este elemento de unión conecta intramolecularmente ambos anillos aromáticos del azobenceno a través de sus posiciones 2,2'. De forma análoga al caso anterior, los autores establecieron una correlación entre la helicidad del isómero *cis* y el signo del efecto Cotton observado en el DC experimental y teórico para la transición $n \rightarrow \pi^*$. De esta forma asignaron una helicidad (*M*)-*cis* para un efecto Cotton positivo y (*P*)-*cis* para el negativo. Cuando los azobencenos se encuentran anclados a la agrupación de (*R*)-binaftol a través de sus posiciones 2,2' se observó una quiralidad helicoidal de configuración (*P*)-, que se corresponde con un efecto Cotton negativo para la transición $n \rightarrow \pi^*$. Por otro lado, si el azobenceno se une a la unidad quiral por las posiciones 7,7' del binaftol, se observa un efecto Cotton positivo para el isómero *cis*, que se pudo correlacionar con una helicidad (*M*)- para el isómero *cis* (Esquema 3.2. 12).



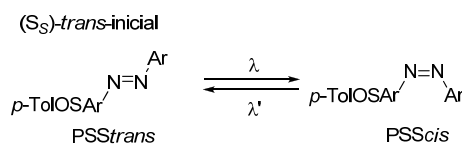
Esquema 3.2. 12

²⁰⁰ a) K. Takaishi, M. Kawamoto, K. Tsubaki, T. Furuyama, A. Muranaka, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1778–1782. b) K. Takaishi, A. Muranaka, M. Kawamoto, M. Uchiyama, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7623–7628.

3.3 PROPIEDADES FOTOCRÓMICAS DE SULFINIL AZOBENCENOS ENANTIOPUROS.

El seguimiento de los cambios que van asociados al proceso de fotoisomerización de los sulfinilazocompuestos objeto de este trabajo se ha realizado aplicando en primer lugar la espectroscopía de UV-Vis y el dicroísmo circular (DC) y a continuación mediante HPLC quiral, medidas de rotación óptica y espectros de ^1H -RMN.

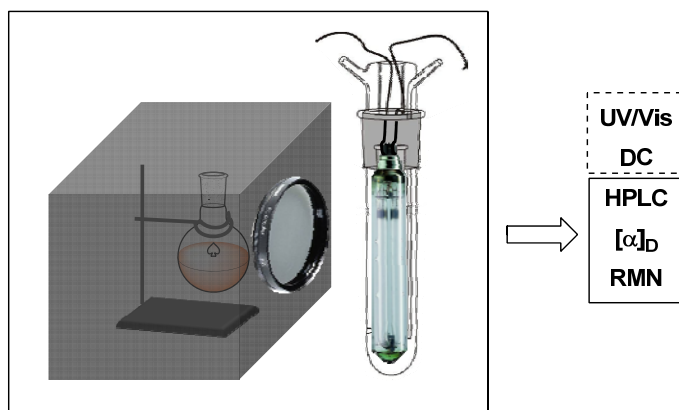
Las medidas de dicroísmo circular se han realizado en Italia, durante dos estancias cortas realizadas a lo largo de la presente Tesis doctoral en el grupo de investigación del Prof. Gian Piero Spada de la Universidad de Bolonia, con la ayuda de la Dra Silvia Pieraccini. La monitorización del proceso de fotoisomerización mediante DC y UV, fue realizada en un espectrómetro tipo JACSO U-best 560 Hewlett Packard 8453, empleando una lámpara de Xe de 150 W de potencia y utilizando un filtro para conseguir un haz de luz de una determinada longitud de onda para obtener el estado fotoestacionario *cis* (PSS *cis*). La longitud de onda se escogió en torno al máximo de absorción del PSS *cis*, eligiendo aquella en la que el PSS *trans* difiriera lo mínimo posible con respecto al espectro de DC inicial y coincidiera con uno de los picos de máxima emisión del Xe. Para la reisomerización hacia el estado PSS *trans* se empleó un haz de luz de λ 436 nm. En todos los casos se fueron registrando espectros de UV/Vis hasta que no se observaron alteraciones significativas, para asegurar que se habían alcanzado los estados fotoestacionarios. En todos los casos las disoluciones iniciales de los azocompuestos se prepararon en la oscuridad para evitar procesos de isomerización *trans*→*cis* provocados por la radiación solar. El disolvente se escogió en función de los mayores cambios observados en los espectros de DC antes y después de la irradiación.



Esquema 3.3. 1

Para hacer el seguimiento del proceso de fotoisomerización por HPLC, y RMN, así como controlar los valores de $[\alpha]_D$ las muestras se irradiaron en un reactor fotoquímico

equipado con una lámpara de Hg de alta presión de 400 W y utilizando filtros de diferentes longitudes de onda ($\lambda = 365 \text{ nm}$, 436 nm y 546 nm) .



Esquema 3.3. 2

3.3.1- FOTOISOMERIZACIÓN DE 4-METOXI-AZOBENCENOS 2 y 3 *p*-TOLILSULFINIL SUSTITUIDOS.

ESTUDIO POR ESPECTROSCOPÍA UV/VIS Y DICROISMO CIRCULAR (DC).

Azobencenos 4-Metoxi-3-*p*-Tolilsulfinil Sustituídos

En primer lugar se estudió el proceso de fotoisomerización sobre la familia de 3-sulfinil azobencenos enantiopuros **54**. En la **Figura 3.3.2**. se encuentran representados los espectros de DC y UV/Vis de los 3-sulfinil azocompuestos **54 d,e,f,g** sometidos a estudio (**Figura 3.3 1**).

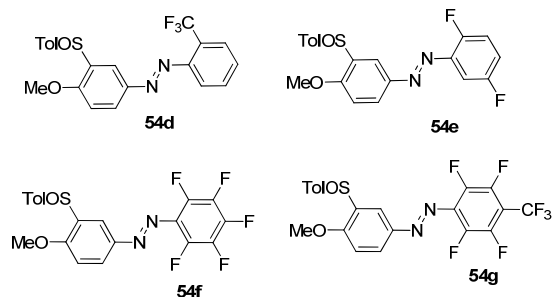


Figura 3.3 1

En todos los casos se empleó THF como disolvente, utilizando un filtro para conseguir un haz de luz de $\lambda = 365$ nm y obtener así el estado fotoestacionario (PSS) *cis*, y de λ 436 nm para recuperar el PSS *trans*.

UV-vis

Los espectros UV-Vis de los cuatro *trans*-azocompuestos iniciales (representaciones b, d, f y h, línea azul) son muy similares.

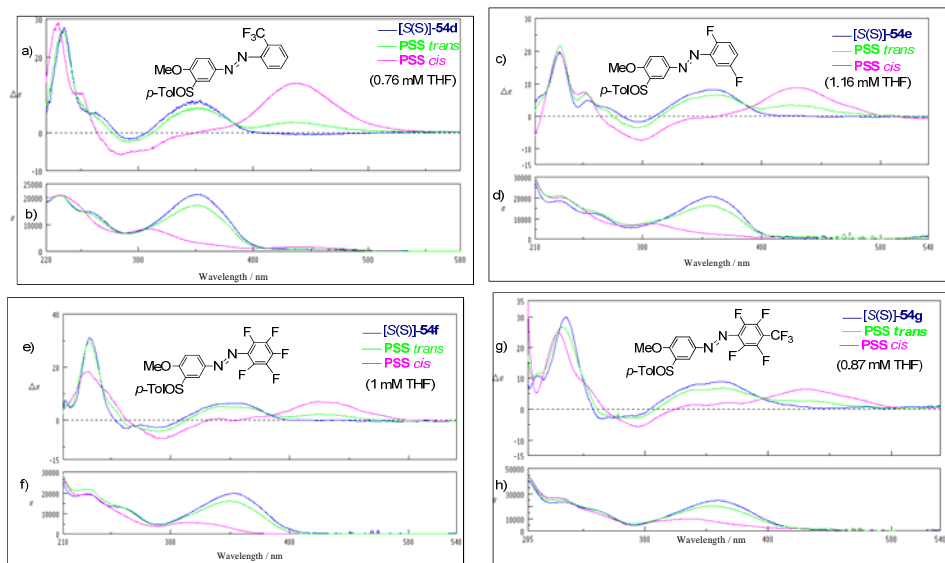


Figura 3.3.2. Espectros de DC (a, c, e and g) y UV/Vis (b, d, f and h) de **54d-g** en THF. Línea azul espectro original del isómero *trans*-; línea rosa, PSS a 365 nm (exceso de *cis*); línea verde, PSS a 436 nm (exceso de *trans*).

En todos ellos se aprecian dos bandas de absorción significativas: una en la región de $\lambda < 250$ nm, que corresponde a la absorción del grupo sulfinilo y otro máximo, entre $\lambda = 350$ y 380 nm que se puede asignar a la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ del azocromóforo aromático.²⁰¹

²⁰¹ a) H. Suzuki, *Electronic Absorption Spectra and Geometry of Organic Molecules*, Academic Press, New York, **1967**, 503; b) G. D. Jaycox, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2004**, 42, 566-577.

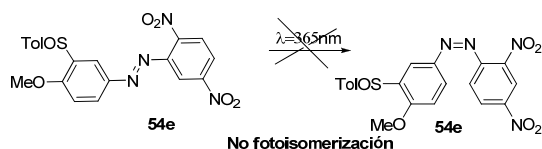
PSScis: Posteriormente, se llevó a cabo la fotoisomerización *trans-cis* del grupo azo como se ha indicado anteriormente, irradiando las disoluciones con una longitud de onda de $\lambda \sim 350\text{-}380\text{ nm}$, con una lámpara de Xe a 150 W. A continuación, se registraron de nuevo los espectros de UV/Vis, una vez que no se observaron alteraciones significativas, para asegurar que se había alcanzado el estado fotoestacionario *cis* (PSS *cis*). La fotoisomerización *trans-cis* se completó, en todos los casos, en tan sólo 5 minutos. Los cambios observados en las bandas de absorción del grupo azo que aparecen en el isómero *trans* a $\lambda = 350\text{ nm}$ (transición $\pi \rightarrow \pi^*$) son los característicos de la isomerización $E \rightarrow Z$ provocada por la luz y suponen una disminución de la intensidad de esta banda si se compara el espectro inicial (isómero *trans*) con el espectro del isómero *cis*. Este cambio espectroscópico es una característica general del proceso de isomerización *trans-cis* de los azobencenos.²⁰²

PSStrans: Una nueva irradiación de las disoluciones resultantes PSS *cis* a $\lambda = 436\text{ nm}$, permitió revertir el proceso, ya que, después de 5 minutos de irradiación, el espectro UV-Vis de la disolución final era prácticamente idéntico al inicial en el que el azocompuesto tiene una estereoquímica *trans* en el N=N (**Figura 3.3.2**, representaciones b,d,f y h, línea verde). La reisomerización *cis*→*trans* térmica, sin embargo, es mucho más lenta que la fotoisomerización inducida por la luz. Por ejemplo, el *cis*-3-*p*-tolilsulfinil azobenceno difluoro sustituido **54e** tiene una vida media en la oscuridad de una semana a temperatura ambiente. El espectro UV-Vis de la disolución final al cabo de este tiempo en la oscuridad es prácticamente idéntico al inicial en el que el azocompuesto tiene una geometría *trans* en el N=N (**Figura 3.3.2** representaciones b,d,f y h, línea verde).

El espectro de absorción del 3-*p*-tolilsulfinilsulfinil azobenceno 2,4-dinitro sustituido **54a** permaneció prácticamente inalterado después de irradiar una disolución en distintos disolventes (hexano, MeCN, EtOH, THF o CHCl₃) y a diferentes longitudes de onda. Este hecho puso de manifiesto una fotorreactividad muy reducida en este caso, que se debe a la presencia de grupos nitro en el azobenceno que hace imposible el uso de estos compuestos como interruptores moleculares.²⁰³

202 T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5612-5613.

203 F. Cisnetti, R. Ballardini, A. Credi, M. T. Gandolfi, S. Masiero, F. Negri, S. Pieraccini, G. P. Spada, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2011-2021.



Esquema 3.3. 3

Dicroísmo Circular (DC)

Los espectros de DC de los isómeros *trans* **54 d,e,f,g**, se encuentran representados en la **Figura 3.3 2**(representaciones a, c, e y f, línea azul). En todos los casos los azobencenos iniciales presentan dos bandas significativas con efecto Cotton positivo: una a $\lambda < 250$ nm, que corresponde a la absorción del sulfóxido enantiopuro y una segunda banda en torno a 360 nm que se puede asignar a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del grupo azo. Teniendo en cuenta que estos sistemas sólo tienen un centro estereogénico que corresponde al sulfóxido, la aparición en DC de esta segunda banda en la región de $\lambda = 360$ nm, sólo puede deberse a la existencia de una transferencia de quiralidad desde el sulfóxido estereogénico hasta el grupo azo del sistema que de esta forma produce una respuesta quiral en esta técnica quiróptica.

PSScis: Después de irradiar los isómeros *trans*- con una luz de $\lambda = 365$ nm, las disoluciones de THF iniciales de los isómeros *trans* **54d-g**, los espectros de CD del PSS *cis* representados en la **Figura 3.3 2**(representaciones a,c,e y g, línea rosa) presentan de nuevo la banda a $\lambda = 250$ nm inalterada, lo que demuestra la estabilidad configuracional del sulfóxido enantiopuro frente a la irradiación. Por otro lado, las bandas correspondientes a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, que aparecían a $\lambda = 360$ nm en el isómero *trans*, sufren una disminución apreciable de su intensidad después de la fotoisomerización, mientras que en este estado fotoestacionario *cis* (línea azul) se observa la aparición de una nueva banda positiva a $\lambda \sim 430$ nm, que se puede asignar de nuevo a una transición $n \rightarrow \pi^*$ del azocompuesto. Estos cambios observados en los espectros de DC sugieren que la isomerización $E \rightarrow Z$ del fragmento N=N tiene una influencia apreciable sobre la geometría del compuesto así como sobre la quiralidad de **54d-g**. De acuerdo con los precedentes bibliográficos existentes, la aparición de esta nueva banda con efecto Cotton positivo a $\lambda = 430$ nm sugiere que el sulfóxido está induciendo una perturbación quiral en el isómero una vez fotoisomerizado, que se traduce

en un movimiento estereocontrolado hacia una de las dos posibles hélices del isómero *cis*, controlado por la luz.

PSS*trans*: Al igual que se había observado en los espectros de UV-Vis el proceso de fotoisomerización *trans*-*cis*- es reversible. Así, cuando se irradió el PSS *cis* de **54d-g** con una $\lambda = 436$ nm durante 5 minutos, se observó un cambio reversible en los espectros de DC, recuperándose la intensidad de la banda a $\lambda = 360$ nm, que inicialmente se había observado en el isómero *trans*- y disminuyendo la banda que había aparecido en el PSS *cis* a $\lambda = 436$ nm (**Figura 3.3 2**, línea verde). Este cambio demuestra claramente que la fotoisomerización es reversible. La irradiación secuencial (fatiga) se repitió hasta 5 veces sin que se observara alteración apreciable de los espectros UV-Vis ni de CD para los distintos estados fotoestacionarios lo que avala de nuevo la integridad configuracional de estos sistemas.

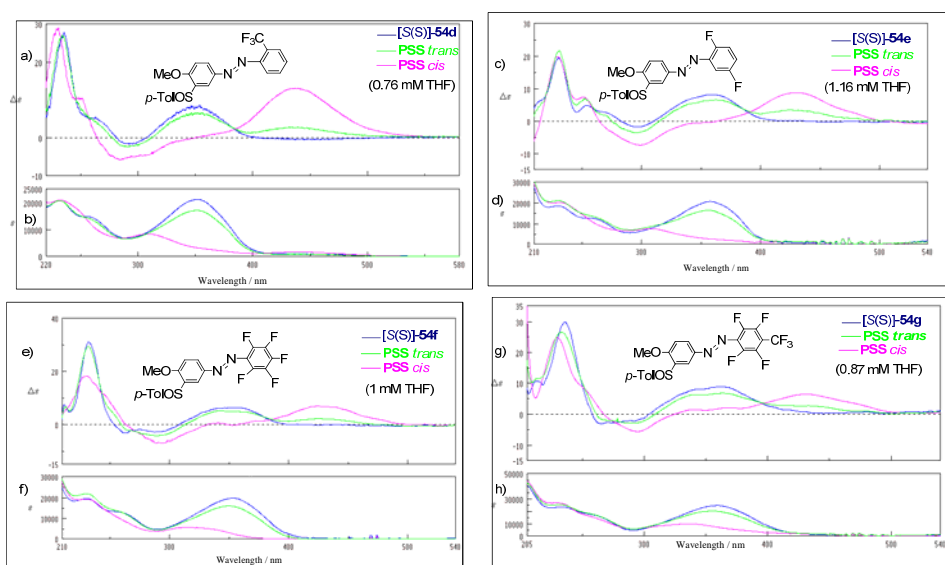


Figura 3.3 2 Espectros de DC (a, c, e and g) y UV/Vis (b, d, f and h) de **54d-g** en THF. Línea azul espectro original del isómero *trans*-; línea rosa, PSS a 365 nm (exceso de *cis*); línea verde, PSS a 436 nm (exceso de *trans*).

5-Bromo-4-Metoxi-2-*p*-Tolilsulfinil Azobencenos

Uv-vis

Los espectros de UV/Vis y DC de los azocompuestos que poseen el grupo *p*-tolilsulfinilo en la posición relativa 2 respecto al grupo azo **64d-g** (Figura 3.3 3) se registraron en una disolución de CHCl_3 y se encuentran recogidos en la Figura 3.3 4.

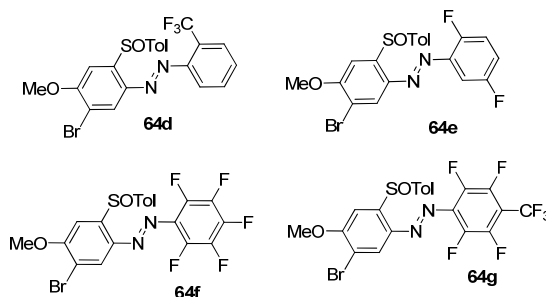


Figura 3.3 3

Como se puede observar, los espectros UV-Vis (representaciones b,d,f y h) son similares a los obtenidos en la serie de los azobencenos 3-sulfinil sustituidos anteriormente comentados. En todos los casos aparecen dos bandas de absorción significativas: una en la región de $\lambda < 250$ nm, que corresponde a la absorción del grupo sulfinilo y otro máximo entre $\lambda = 360$ y 380 nm, que se puede asignar a la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ del azocromóforo aromático. Los cambios observados en los espectros de UV/Vis en el proceso de fotoisomerización son también análogos a los observados para el caso de los *p*-tolilsulfinil azobencenos con el sulfóxido en posición relativa 3.

La fotoisomerización *cis*→*trans* en estos isómeros 2-sulfinil sustituidos se completó en un tiempo superior al de los derivados que poseen el sulfóxido en posición 3, entre 20 y 45 minutos. La reisomerización *cis*→*trans* térmica, también, es mucho más lenta que la fotoisomerización inducida por la luz. Por ejemplo, el PSS *cis* del 2-*p*-tolilsulfinil azobenceno *orto*-trifluorometil sustituido **64d**, tiene una vida media en la oscuridad de nueve días.

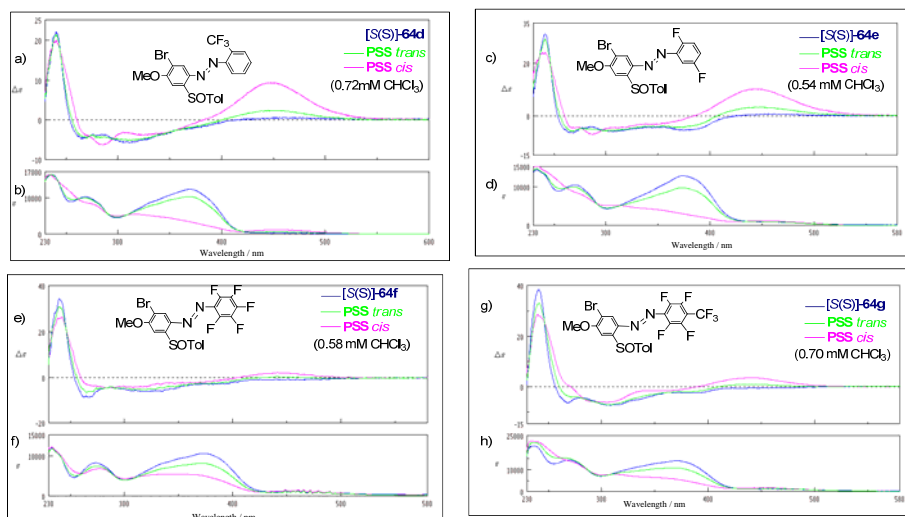


Figura 3.3 4. Espectros de DC (a, c, e and g) y UV/Vis (b, d, f and h) de **64d-g** en CHCl_3 . Línea azul espectro original del isómero *trans*-; línea rosa, PSS a 365 nm; línea verde, PSS a 436 nm.

Dicroísmo Circular

Los espectros de dicroísmo circular de los azobencenos 2-*p*-tolilsulfonilsubstituidos **64d-g**, se encuentran representados en la **Figura 3.3 4** (representaciones a, c, e y f,). Estos espectros, mostraron una banda significativa a $\lambda < 250$ nm, que corresponde al único centro estereogénico de la molécula que es el sulfóxido. En este caso, no apareció una señal dicroica alrededor de 350 nm que correspondería a la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ del azocromóforo.

PSScis: Tras la irradiación de los compuestos *trans*- **64d-g** con una longitud de onda de $\lambda = 365$ nm en los espectros de DC (**Figura 3.3 4** representaciones a, c, e y g, línea rosa, PSS *cis*) se observó además de la banda del sulfóxido a $\lambda = 250$ nm la aparición de una nueva banda con efecto Cotton positivo a $\lambda \sim 430$ nm, que se puede asignar a una transición $n \rightarrow \pi^*$ del azocompuesto. La aparición de la nueva banda fue especialmente notoria en los compuestos **64d** y **64e**. Por otro lado la banda a $\lambda = 250$ nm se mantiene inalterada, lo que demuestra de nuevo la estabilidad configuracional del sulfóxido enantiopuro frente a la irradiación. Estos cambios observados en los espectros de DC sugieren una vez más que el foto-movimiento molecular en la isomerización $E \rightarrow Z$ tiene

lugar de forma estereocontrolada y que el centro estereogénico del azufre es capaz de transferir quiralidad al grupo azo en el isómero *cis*-.

PSS*trans*: Cuando se irradió el PSS*Scis* con una $\lambda = 436$ nm, al cabo de 20-45 minutos, se observó un cambio reversible en los espectros de DC, disminuyendo la intensidad de la banda que había aparecido a $\lambda = 436$ nm (**Figura 3.3 4**, representaciones a, c, e y f, línea verde), y recuperándose la situación inicial.

SEGUIMIENTO DE LA FOTOISOMERIZACIÓN POR HPLC, ROTACIÓN ÓPTICA ESPECÍFICA Y ^1H -RMN DE LOS AZOCOMPUESTOS 54 Y 64.

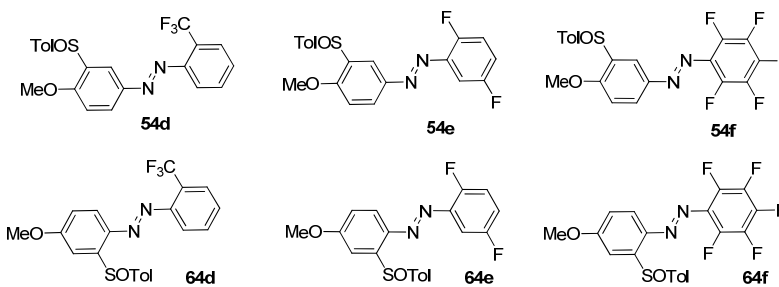
HPLC y Rotación óptica específica $[\alpha]^D$

La integridad configuracional de los sulfinilazobencenos enantiopuros sintetizados se verificó para los derivados **54g** y **64f** por HPLC (columna Chiralpack OD) antes y después de la fotoisomerización, sin observarse racemización alguna. Esta observación también se había visto confirmada por los estudios de dicroísmo circular (DC).

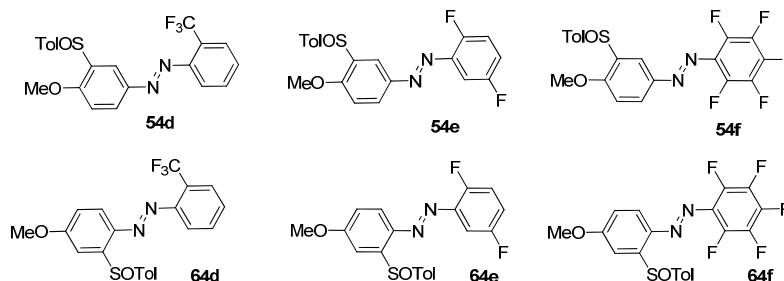
La composición relativa *trans/cis* de los estados fotoestacionarios PSS *trans* y PSS *cis* de los sulfinil azocompuestos **54 d,e,f** y **64 d,e,f** se analizó por HPLC, en las condiciones que se indican en la **Tabla 3.3. 1**. También, se midieron los valores de $[\alpha]_D^{20}$ en los dos estados fotoestacionarios: PSS*trans* y PSS*Scis* de los dos grupos de sulfinil azobencenos, **54** y **64**, a la vez que se controlaba la composición de cada una de las mezclas por HPLC, para asegurar la correcta interconexión entre los valores de $[\alpha]_D^{20}$ medidos antes y después de la irradiación y la proporción relativa de isómeros *trans*- y *cis*- resultante en cada caso. Los resultados se encuentran resumidos en la **Tabla 3.3. 2**. Los valores iniciales de $[\alpha]_D^{20}$, corresponden a las rotaciones ópticas específicas de los *trans*- azocompuestos **54 d,e,f** y **64 d,e,f**, usando $^i\text{PrOH}$ como disolvente y a la misma concentración ($c = 0.0018$). Las muestras se prepararon en la oscuridad con el fin de evitar su posible fotoisomerización. Sin embargo, en el caso de los azoderivados *meta*-sulfinil sustituidos **54**, el análisis inicial por HPLC, antes de someter las muestras a irradiación alguna, mostró que la solución del azobenceno ya contenía una proporción considerable del isómero *cis*, especialmente significativa en el caso del derivado pentafluoro sustituido **54f**, donde la proporción inicial que se evaluó resultó ser de 35:65, *trans:cis* (**Tabla 3.3. 2**, entrada 2).

El orden de elución de cada una de las parejas de isómeros *cis-trans* de estos compuestos se da en la siguiente tabla:

Tabla 3.3. 1

			
Entrada	54-64	<i>Trans</i> - (min)	<i>Cis</i> - (min)
1	54d	13.51	22.15
2	54e	14.92	21.70
3	54f	13.12	16.51
4	64d	29.39	34.91
5	64e	27.22	32.69
6	64f	20.66	41.98

El PSS*cis* [α]_D²⁰ indicado corresponde al valor de la rotación óptica específica del azocompuesto después de irradiar con una lámpara de alta presión de Hg (400 W) a λ = 365 nm durante el tiempo indicado en cada caso en la columna correspondiente de la **Tabla 3.3. 2**

Tabla 3.3. 2 Valores de $[\alpha]_D^{20}$ (i PrOH) y análisis de HPLC del [S(S)]- **54d,e,f** y [S(S)]- **64d,e,f**.

Entrada	54-64	$[\alpha]_D^{20}$ inicial ^a	<i>E:Z</i> ^b inicial ^a	PSScis (λ 365 nm) <i>E:Z</i> /T (h)	PSScis $[\alpha]_D^{20}$	$\Delta[\alpha]_D^{20}$	PSStrans (λ 436 nm) <i>E:Z</i> /T (h)
1	54d	+228	65:35 ^b	13:87/(2)	+556	328	68:32/ (3)
2	54e	+411	66:34 ^b	16:84/(2)	+671	260	65:35/ (1)
3	54f	+355	35:65 ^b	0:>99/(4)	+611	246	40:60/ (3)
4	64d	+16	90:10 ^c	25:75/(2)	+551	535	67:33/ (2)
5	64e	-17	100:0 ^c	33:67/(2)	+187	204	73:27/ (2.5)
6	64f	-211	100:0 ^d	67:33/(1)	+83	294	75:25/ (1.5)

^a Disolvente i PrOH, $c = 0.018$. ^b Columna Chiralpack OD, Hexano/ i PrOH (80/20), 0.6 mL min⁻¹. ^c Columna Chiralpack OD, Hex/ i PrOH (95/5), 0.6 mL min⁻¹. ^d Precolumna + columna AD, Hex/ i PrOH (90/10), 0.5 mL min⁻¹.

El análisis inicial por HPLC del 2'-trifluorometil-3-(*p*-tolilsulfinil)azobenceno **54d** y 2',5'-difluoro-3-(*p*-tolilsulfinil)azobenceno **54e** mostró un 65% y un 66% del isómero *trans* respectivamente, con un valor de rotación óptica específica para cada una de las mezclas de +228 (**54d**) y +411 (**54e**). Tras irradiar la disolución de i PrOH de **54d** y **54e** con una luz de $\lambda = 365$ nm durante 2 h, se obtuvo una mezcla de *trans* y *cis*, 13:87 (**Figura 3.3 5**) y 16:84 respectivamente, que presentaba un valor mayor de rotación óptica específica, $[\alpha]_D^{20} = +556$ (**54d**) y $[\alpha]_D^{20} = +671$ (**54e**) (**Error! No se encuentra el origen de la**

referencia., entradas 1 y 2). Cuando se irradió de nuevo la mezcla resultante a $\lambda = 436$ nm se obtuvo un estado fotoestacionario con la relación *trans*:*cis* similar a la situación inicial, 68:32 para **54d** y 65:35 para **54e**.

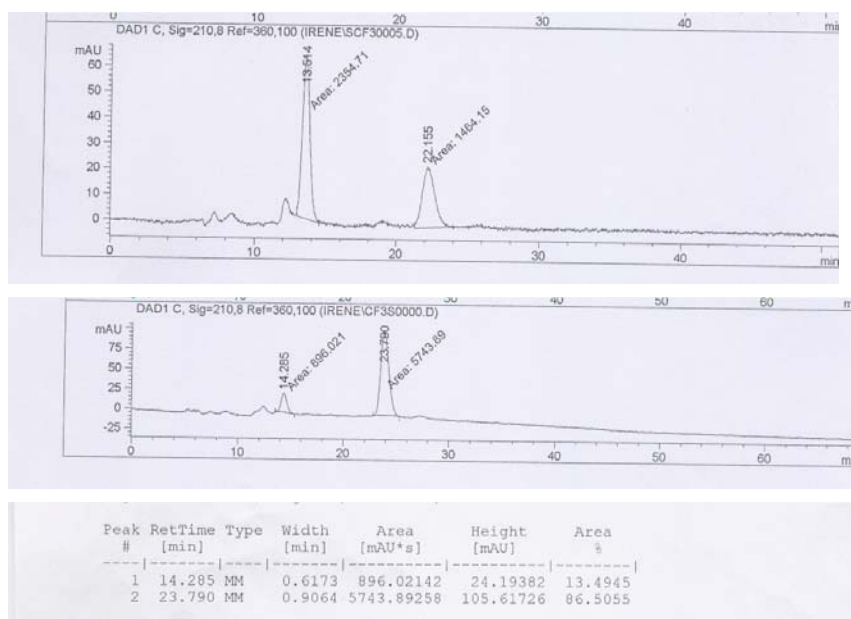
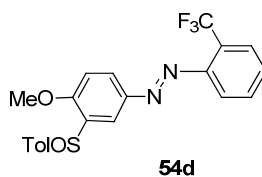


Figura 3.3 5

El derivado perfluorofenil sustituido **54f**, contenía la mayor proporción del isómero *cis* antes de irradiar (35:65, *trans*:*cis*). Una vez irradiada la disolución de **54f** en *i*PrOH a $\lambda = 365$ nm, se obtuvo un estado fotoestacionario *cis* (PSS*cis*) que contenía más del 99% del isómero *cis* y presentaba un valor de rotación óptica específica de PSS*cis* $[\alpha]_D^{20} = +611$. La posterior irradiación a $\lambda = 436$ nm, isomerizó de nuevo la muestra de **54f** alcanzándose un 40% del isómero *trans* (Tabla 3.3. 2, entrada 3).

Los derivados 2',5'-difluoro-2-(*p*-tolilsulfinil)azobenceno **64e** y 2'-trifluorometil-2-(*p*-tolilsulfinil)azobenceno **64d** mostraron valores iniciales de rotación óptica específica mucho menores que los isómeros de posición anteriormente comentados; de -17 y +16 respectivamente. Al ser irradiados, alcanzaron el estado fotoestacionario *cis* con una relación *trans*:*cis* de 33:67 (**64e**) y 25:75 (**64d**) (Figura 3.3 6).

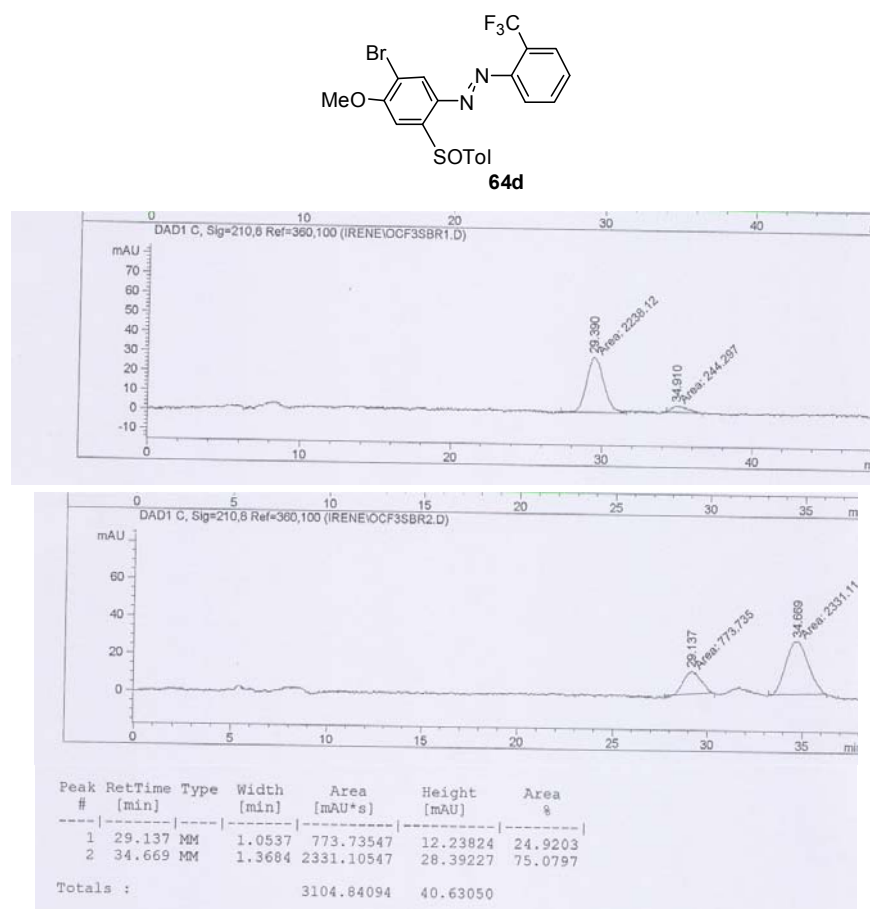


Figura 3.3 6

De nuevo, el valor de la rotación óptica específica se incrementó al aumentar la proporción de isómero *cis* producida por fotoisomerización (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, entradas 4- 6). Este efecto fue especialmente significativo en el caso de **64d** que alcanzó un valor de $[\alpha]_D^{20} = +551$ en el PSS*cis*, por lo que al pasar del isómero *trans* al *cis* se produce un aumento en el valor de α de 535 (desde +16 hasta +551). El regioisómero **64f** se isomerizó poco después de la irradiación alcanzando sólo un 33% de compuesto *cis* en el estado fotoestacionario (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, entrada 5). A pesar de esta baja

conversión, la variación de la rotación específica observada fue del mismo orden que la del resto de los azobencenos ($\Delta[\alpha] = 294$).

A la vista de los análisis de HPLC de los estados fotoestacionarios registrados y los valores de $[\alpha]_D^{20}$, se puede establecer que el proceso de fotoisomerización tiene lugar en los sulfinil azocompuestos de forma reversible.

En cuanto a los valores de rotación óptica específica, se observa un aumento significativo de $[\alpha]_D^{20}$, en los azo sistemas al alcanzar su estado fotoestacionario *cis*.

Es importante resaltar este punto ya que el valor absoluto de la rotación óptica específica de todos los compuestos estudiados aumenta significativamente cuando los azobencenos iniciales aumentan la proporción relativa de isómeros *cis*- después de la fotoisomerización.

Los valores de $[\alpha]_D^{20}$ altos que presentan los estados fotoestacionarios PSS *cis* se pueden deber a la disposición relativa de los anillos aromáticos que se disponen en distintos planos lo que origina una estructura con quiralidad helicoidal. Los altos valores de $[\alpha]_D^{20}$ son muy característicos de los compuestos helicénicos quirales de naturaleza aromática.

Entre los casos considerados, son especialmente interesantes los azobencenos **64e** y **64d** ya que el primero muestra incluso un cambio en el signo del valor de $[\alpha]$ que pasa de ser negativo para el PSS *trans* a positivo en el PSS *cis*. El segundo compuesto **64d** muestra el mayor incremento de $[\alpha]_D^{20}$ (525) al pasar del estado fotoestacionario *trans* (PSS *trans*) al *cis* (PSS *cis*).

¹H-RMN

Como ya se ha comentado anteriormente, cuando un azobenceno posee un sustituyente en posición 2 ó 3 respecto al grupo N=N puede adoptar diferentes conformaciones, que en el caso de ser suficientemente diferentes en términos energéticos, se podrían detectar fácilmente mediante RMN. En la **Figura 3.3 7** se encuentran representadas las conformaciones más significativas para el caso más sencillo de un azobenceno *orto*-sustituido. El confórmero *trans*-**A**, posee una interacción de tipo 1,3 paralela entre el sustituyente R y la agrupación N=N inexistente en el confórmero *trans*-**B**. Por otro lado, la disposición de los anillos ortogonales en el isómero *cis* puede dar lugar a varios confórmeros. Estos confórmeros, a priori, deberían de ser fáciles de detectar gracias al efecto anisotrópico del anillo aromático sobre los desplazamientos químicos de los sustituyentes del otro anillo. En el ejemplo representado

en la **Figura 3.3 7**, que sitúa al anillo aromático **I** fuera del plano que contiene el grupo azo, el efecto anisotrópico del anillo-**I** debe notarse sobre el sustituyente **R** del anillo-**II** en el conformero *cis-A*, mientras que en el conformero *cis-B* son los hidrógenos del anillo-**II** los que deberían de sufrir este efecto apantallante.

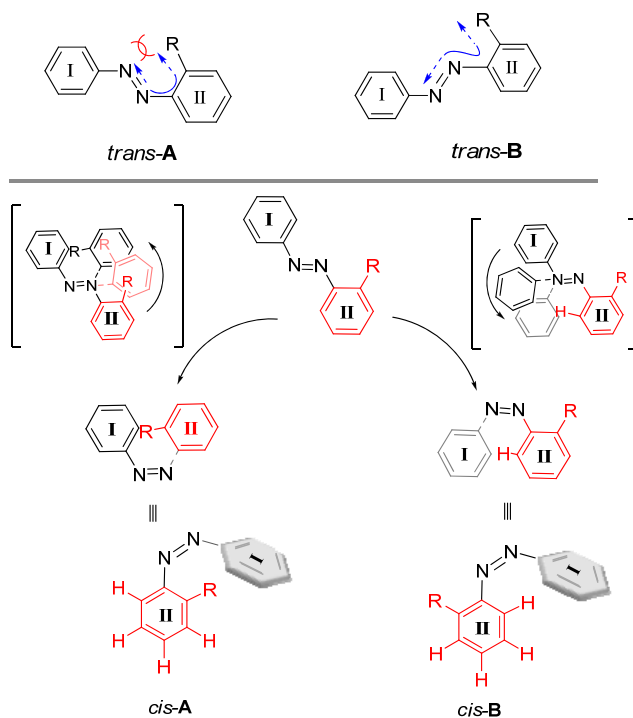


Figura 3.3 7

El análisis por difracción de rayos X permitió asignar inequívocamente las estructuras de los compuestos *trans-54g* y *trans-64f* (**Figura 3.3 8**). Como puede observarse en el estado sólido, el compuesto *trans-64f* adopta una disposición de tipo *trans B* en donde el oxígeno del grupo sulfinilo se encuentra alejado del dipolo del N=N. Además, en ambas estructuras el sulfóxido adopta una conformación de tipo *s-cis* que sitúa el oxígeno sulfinílico en una disposición 1,3 paralela con respecto al átomo de hidrógeno del carbono vecinal, minimizando las interacciones polares repulsivas con el grupo metoxilo situado en el carbono C4 en el caso de *trans-54g*. Esta conformación de tipo *s-cis* corresponde a la disposición más estable en sulfóxidos aromáticos y vinílicos.²⁰⁴

²⁰⁴ S. D. Kahn, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7399-7400.

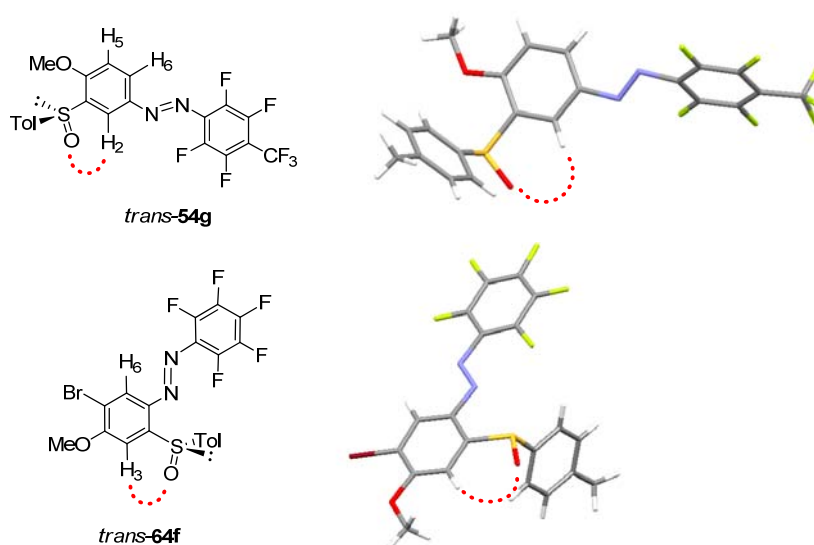
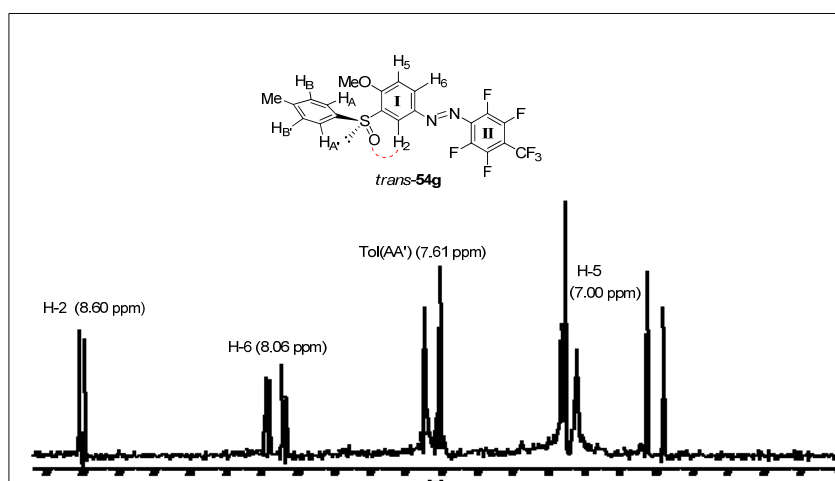


Figura 3.3 8

El análisis estructural por RMN en los azobencenos sulfinilsustituídos objeto de esta tesis doctoral se inició con los derivados *trans*-**64f** y *trans*-**54g**, cuyos espectros de ¹H-RMN son más sencillos por tener uno de los anillos del azobenceno perfluorado.

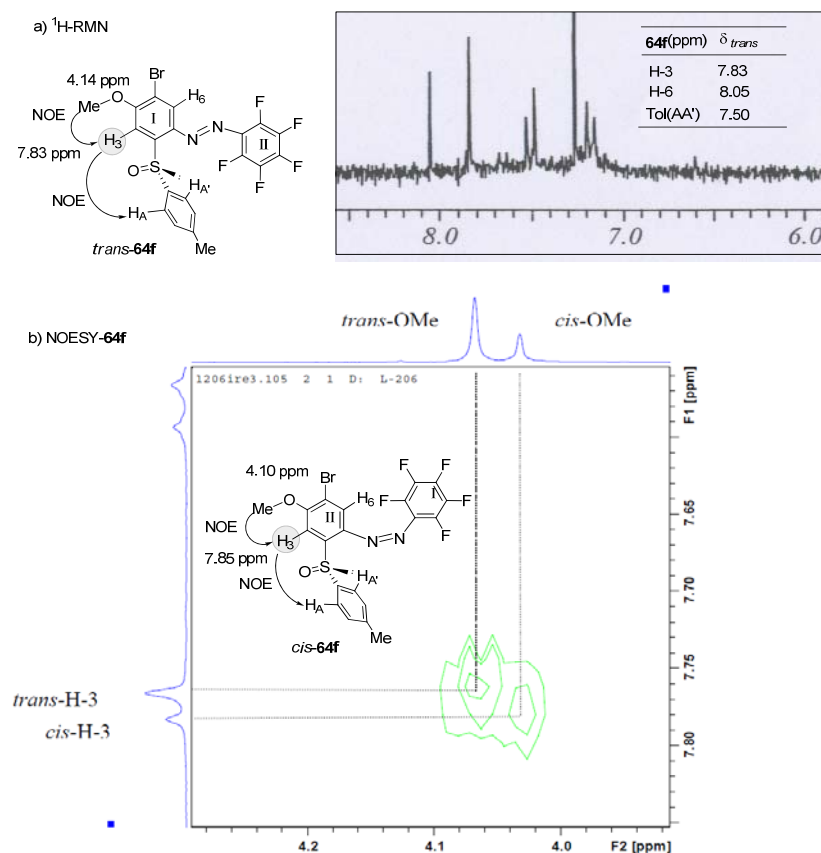
Los datos más significativos de ¹H-RMN para el compuesto *trans*-**54g** se recogen en el Esquema 3.3. 4.



Esquema 3.3. 4

La asignación de los desplazamientos químicos de ^1H -RMN de los hidrógenos (H-2, H-5 y H-6) del anillo I de **54g**, se realizó en base a las constantes de acoplamiento y a los desplazamientos químicos (Esquema 3.3. 4). Comparando los desplazamientos químicos de los protones *orto* del anillo (I) de **54g** se puede apreciar un claro desapantallamiento del hidrógeno H-2, que aparece a δ H-2 = 8.60 ppm. Este desapantallamiento es una consecuencia de la disposición coplanar 1,3 paralela del H-2 y el O del sulfóxido y está de acuerdo con que en disolución el sulfóxido también adopte preferentemente la conformación *s-cis* observada en la difracción de rayos X.

Los datos más significativos del espectro de ^1H -RMN del compuesto *trans*-**64f** se encuentran resumidos en el Esquema 3.3. 5.

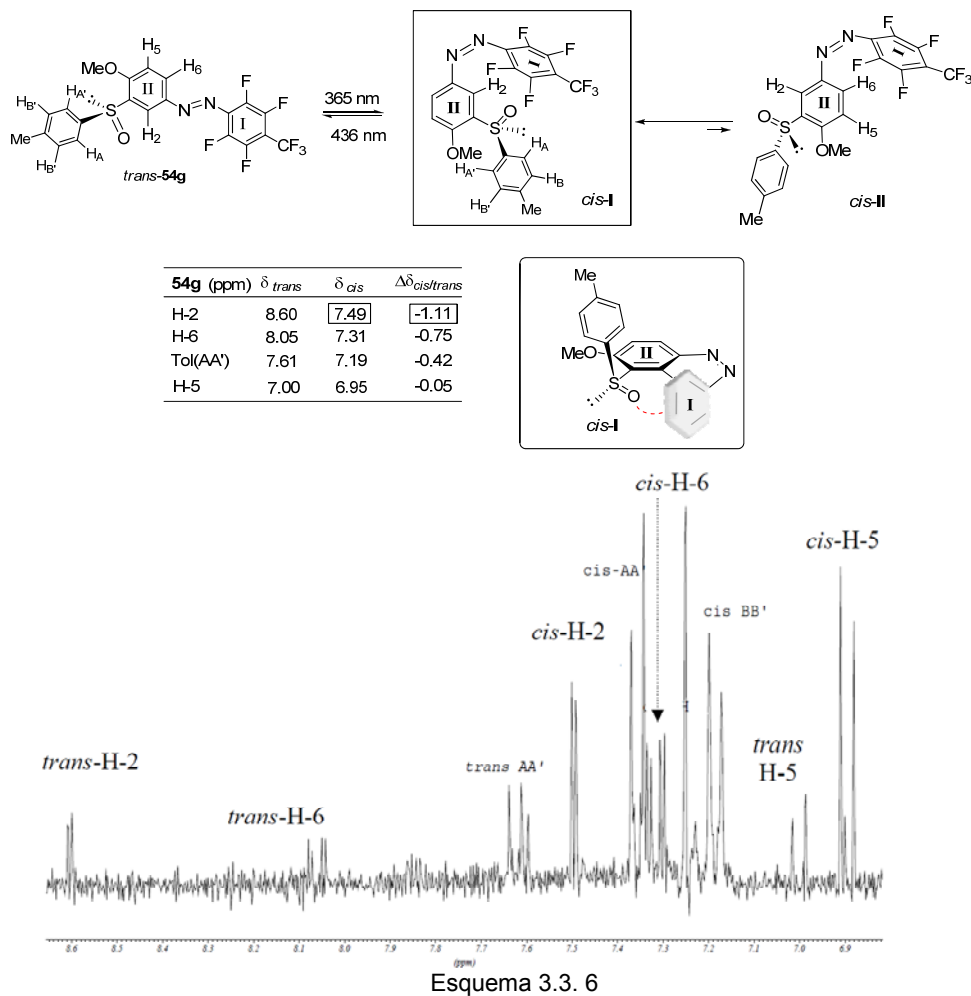


Esquema 3.3. 5

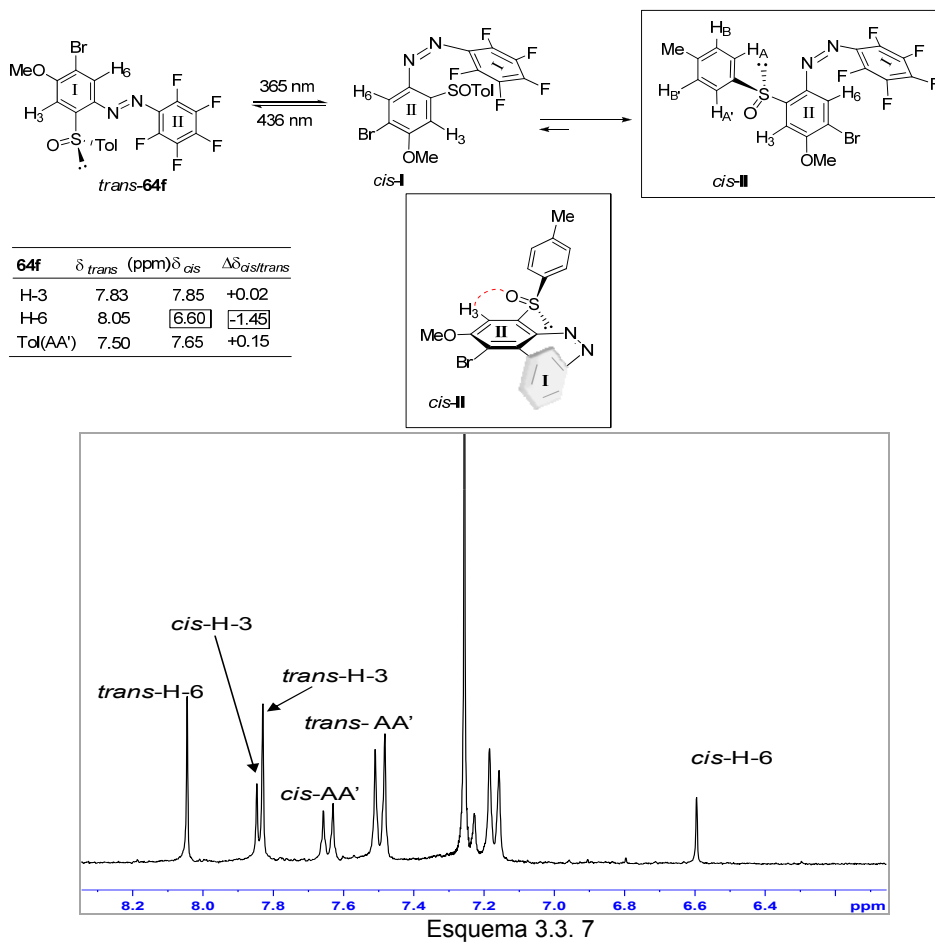
En este caso la asignación de los desplazamientos químicos de los hidrógenos (H-3 y H-6) en los isómeros *cis*- y *trans*- se basó en el efecto NOE observado entre el protón H-3 y el OMe, junto con el observado entre el protón H-3 y la parte AA' del sistema AA'BB' del grupo tolilo del sulfóxido del derivado **64f** (Esquema 3.3. 5, representaciones a y b).

El protón aromático que aparece más desapantallado corresponde al hidrógeno contiguo al sustituyente N=N (H-6: δ : 8.05 ppm) del anillo II. También aparece desapantallado el hidrógeno que se encuentra en la posición vecinal al grupo sulfinilo, H-3 que aparece a δ 7.85 ppm, como consecuencia de su disposición relativa 1,3 paralela con respecto al oxígeno sulfinílico, que se había puesto de manifiesto en la estructura de Rayos-X (**Figura 3.3 8**).

Una vez asignados los protones más significativos de los espectros de ^1H -RMN de **54g** y **64f** se procedió a seguir el proceso de fotoisomerización de los sulfinil azocompuestos por ^1H -RMN, se realizaron espectros antes y después de irradiar con una lámpara de Hg de alta presión, a 400W empleando un filtro de $\lambda = 365$ nm, una solución del azocompuesto correspondiente (0.01 M en CDCl_3). En todos los casos se observó que tras la irradiación se obtenía un nuevo grupo de señales, correspondientes a los isómeros *cis*. En el caso del azobenceno **54g** la irradiación condujo a una mezcla 20:80 de isómeros *trans*:*cis*. Todas las señales correspondientes al isómero *cis* en el espectro de resonancia magnética nuclear sufren el apantallamiento esperado. Sin embargo, entre todas ellas la señal que muestra un apantallamiento más importante con respecto al isómero *trans* es H-2 (H-2 $\Delta\delta_{\text{cis/trans}} = -1.11$ ppm, $\delta_{\text{trans}} = 8.60$ ppm, $\delta_{\text{cis}} = 7.49$ ppm,) (ver Esquema 3.3. 6). Estos datos parecen indicar que después del foto-movimiento molecular *trans*→*cis* en el compuesto *cis*- **54g** preferentemente adopta una conformación de tipo *cis*-I, como la representada en el Esquema 3.3. 6, en la que H-2 acusaría de forma sustancial el efecto anisotrópico del anillo I que se sitúa fuera del plano del grupo azo. Por otro lado, el desplazamiento químico del hidrógeno *cis*- H-2, comparado con los del resto de los hidrógenos de ese anillo, sigue apareciendo a campo bajo, lo que parece indicar que el oxígeno sulfinílico mantiene la conformación 1,3-syn-diaxial en el *cis*-azobenceno.



La irradiación de la disolución del derivado *trans*-**64f** durante 2 horas condujo a una mezcla 70:30 de isómeros *trans*:*cis*. En este caso, sólo el hidrógeno H-6 sufre un apantallamiento significativo (H-6 $\Delta\delta_{cis/trans} = -1.45$ ppm δ_{trans} 8.05 ppm, δ_{cis} 6.60 ppm :). Por el contrario, el hidrógeno H-3 y el sistema AA'BB' del grupo *p*-tolilo se desapantallan ligeramente (H-3 $\Delta\delta_{cis/trans} = +0.02$ ppm y sistema AA' $\Delta\delta_{cis/trans} = +0.15$ ppm respectivamente). Estas observaciones concuerdan con que el isómero *cis*-**64f** adopte una conformación de tipo *cis*-II que justifica que el desplazamiento químico del hidrógeno H-6 sufra el efecto anisotrópico del anillo aromático perfluorado I, situado fuera del plano del grupo N=N, y se apantalle significativamente.



Para completar el estudio del proceso de isomerización y a su vez obtener información acerca de la conformación del anillo (I), se realizó un minucioso estudio de resonancia magnética nuclear sobre los isómeros *trans* y *cis* de los azocompuestos con un fragmento de 2',5'-difluorofenil **54e** o de *o*-CF₃ fenil **54d**. En primer lugar, es importante considerar que en este tipo de azobencenos diferentemente sustituidos en ambos anillos aromáticos aumenta considerablemente en número de posibles conformémeros que pueden existir. Aunque este análisis es similar al que se presentó anteriormente para los *cis*-azobencenos *orto*-sustituidos, la presencia de distintos sustituyentes en ambos anillos complica la situación conformacional.

Un ejemplo se recoge en la **Figura 3.3 9** para un azobenceno *orto,orto'*-disustituido. Los conformémeros *trans-E*, *trans-F* y *trans-G* representados en la **Figura 3.3 9**, muestran al

menos una interacción R/N=N, de tipo 1,3 paralela, mientras que en el conformero *trans-D*, dicha interacción no está presente. Por otro lado, en el isómero *cis* los anillos I y II se pueden disponer de diversas formas. Como se vió anteriormente, los anillos aromáticos ortogonales ejercen un efecto apantallante sobre los desplazamientos químicos de los sustituyentes aromáticos bajo su influencia. Así, en el caso representado en la **Figura 3.3 9** para el azobenceno *orto,orto'*-disustituido, el conformero *cis-D* dispone más próximos los sustituyentes R y H de los anillos-II y I respectivamente, siendo estos grupos sobre los que se debería observar un apantallamiento con respecto a los desplazamientos químicos del isómero *trans*. De igual forma, en el conformero *cis-E* serían los dos hidrógenos de ambos anillos los que se dispondrían próximos mientras que, en *cis-F* ambos restos R y R' estarían próximos. Finalmente, en *cis-G* el grupo R' y el hidrógeno del anillo II se dispondrían próximos en el espacio.

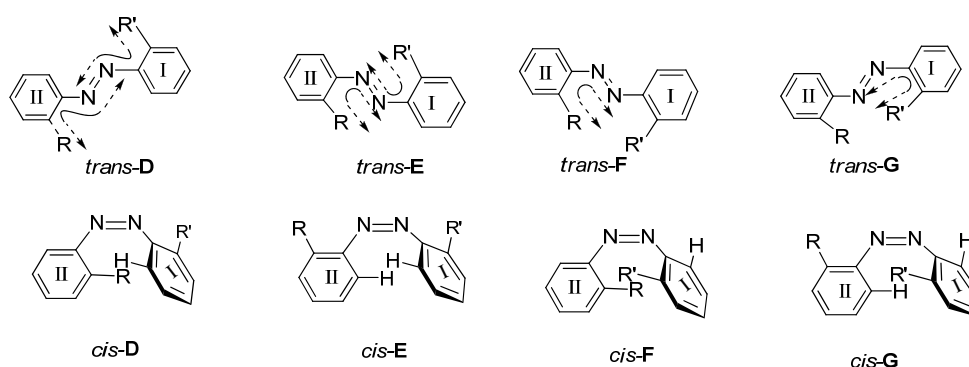
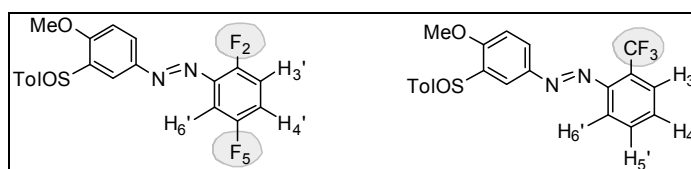


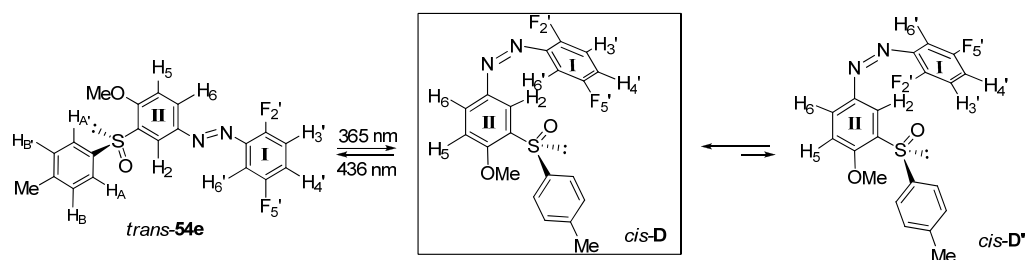
Figura 3.3 9

2-TRIFLUOROMETIL Y 2,5-DIFLUORO -3-SULFINIL AZOCOMPUESTOS 54d y 54e



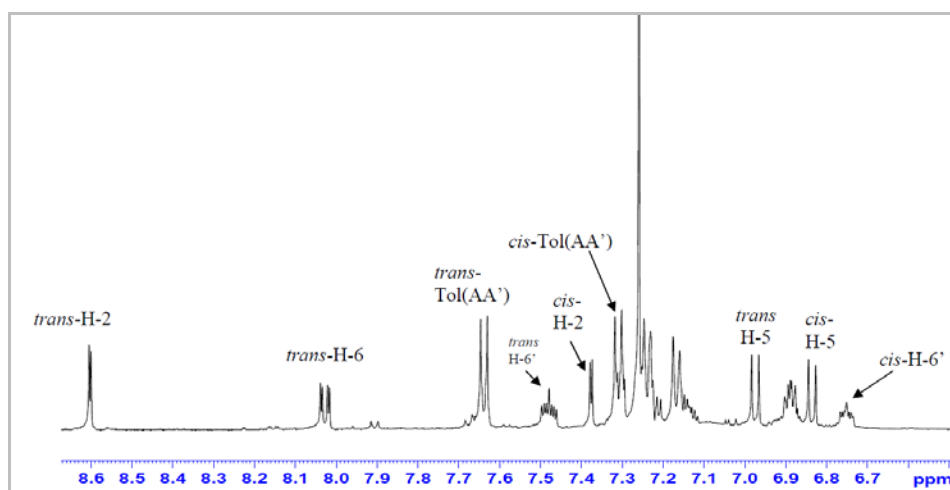
Tras 4 horas de irradiación de una disolución del azobenceno **54e** en CDCl_3 el espectro de ^1H -RMN de **54e** mostró una proporción 55:45 de isómeros *trans*:*cis*. Los

parámetros de ^1H -RMN más significativos de ambos isómeros se recogen en el Esquema 3.3. 8. Todos los protones del azobenceno *cis* **54e** aparecen más apantallados que en el *trans*, pero sigue siendo una vez más el hidrógeno H-2 del anillo II el que sufre un mayor apantallamiento ($\Delta\delta = -1.22$ ppm).



Anillo-II (ppm)	δ_{trans}	δ_{cis}	$\Delta\delta_{cis/trans}$
H-2	8.60	7.38	-1.22
H-6	8.03	7.31	-0.72
Tol(AA')	7.64	7.31	-0.33
H-5	6.97	6.83	-0.14

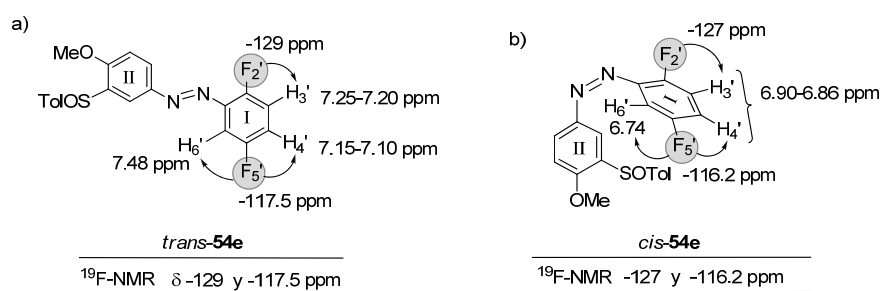
Anillo-I (ppm)	δ_{trans}	δ_{cis}	$\Delta\delta_{cis/trans}$
H-6'	7.48 (ddd)	6.74	-0.73
H-4'	{ 7.15-7.11 }	6.90-6.86	{ -0.34 }
H-3'	{ 7.25-7.20 }		{ -0.25 }



Esquema 3.3. 8

Los desplazamientos químicos de los hidrógenos de este anillo (II) en el isómero *trans*-**54e** aparecen a $\delta_{\text{H-2}} = 8.60$, $\delta_{\text{H-6}} = 8.03$ y $\delta_{\text{H-5}} = 6.97$ ppm. La asignación inequívoca de los hidrógenos aromáticos del fenilo 2',5'-difluoro sustituido (I) ($\delta_{\text{H-6}} = 7.48$, $\delta_{\text{H-4}} = 7.25-7.20$, $\delta_{\text{H-3}} = 7.15-7.11$) (Esquema 3.3. 8, tabla, anillo I), se basó en los experimentos HOESY de ^{19}F , ^1H (Figura 3.3 10). El espectro de flúor de *trans*-**54e** presenta dos señales a $\delta = -117.5$ y $\delta = -129$ ppm, correspondientes a los dos átomos de flúor del anillo-(I). El espectro de (^{19}F , ^1H)-HOESY (Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy) del

compuesto *trans*-**54e** (Figura 3.3 10, proyección a) mostró dos picos cruzados entre la señal de ^{19}F que aparece a -117.5 ppm y las señales de ^1H que aparecen a δ 7.48 y δ 7.15-7.10 ppm, que se corresponden con la interacción del F-5' con H-6' y H-4': La señal de ^{19}F que aparece a -129 ppm sólo mostró una interacción HOESY con la señal de ^1H a 7.25-7.20 ppm. Estas observaciones permitieron asignar las señales del flúor en el C-2' a -129 ppm, del fluor en el C-5' (a -117.5 ppm) y del hidrógeno en C-3' (7.25-7.20 ppm), puesto que el flúor situado en el C-2' ha de ser el que se correlacione con un único hidrógeno, mientras que el flúor C-5' se correlaciona con dos (Figura 3.3 10, *trans*-**54e**). Adicionalmente, la señal de ^1H -RMN que aparece a δ 7.48 ppm (ddd, $J = 9.0, 5.1$ y 3.1 Hz) exhibe los valores de las constantes de acoplamiento de $^1J_{\text{orto}}(\text{H},\text{F}) = 7.9$ Hz, $^2J_{\text{meta}}(\text{H},\text{F}) = 5.7$ Hz y $^2J_{\text{meta}}(\text{H},\text{H}) = 1.3$ Hz,²⁰⁵ y por lo tanto se asignó al hidrógeno H-6 de este isómero *trans*-**54e**.



²⁰⁵ E. Prestsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez, *Structure Determination of Organic Compounds*, 2004, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.

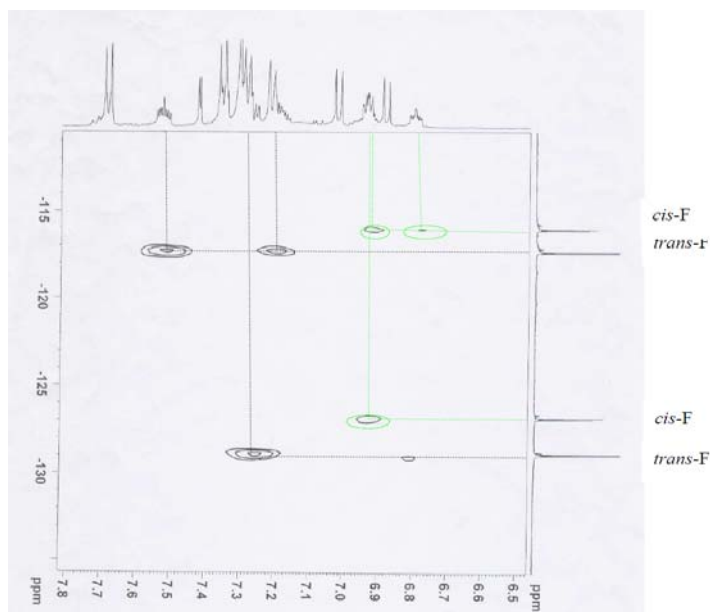
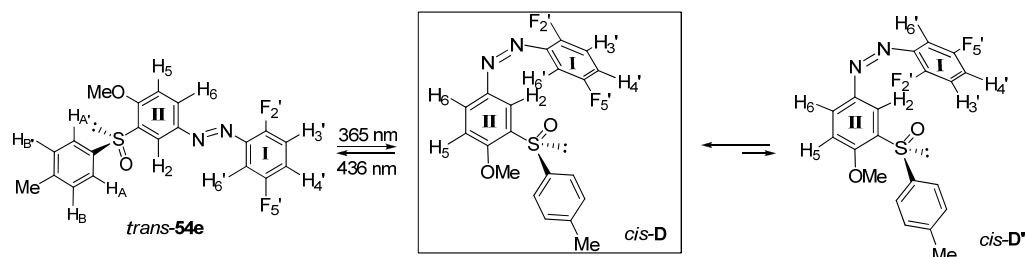


Figura 3.3 10

De forma similar las señales correspondientes a los protones del anillo-I en el isómero *cis*-**54e** se asignaron en base a los experimentos de HOESY $^{19}\text{F}, ^1\text{H}$ (Figura 3.3 10) y experimentos de doble resonancia (H,H). Después de la fotoisomerización se observó un desplazamiento a campo más alto para el hidrógeno H-6' desde $\delta_{\text{trans}} = 7.48$ a $\delta_{\text{cis}} = 6.74$ ppm ($\Delta\delta = -0.73$ ppm), mientras que las señales correspondientes a H-3' y H-4' aparecieron juntas a $\delta_{\text{cis}} = 6.90$ - 6.86 ppm como un multiplete, con un moderado efecto de apantallamiento de $\Delta\delta = -0.34$ y -0.25 ppm, respectivamente (ver Esquema 3.3. 8, anillo I).

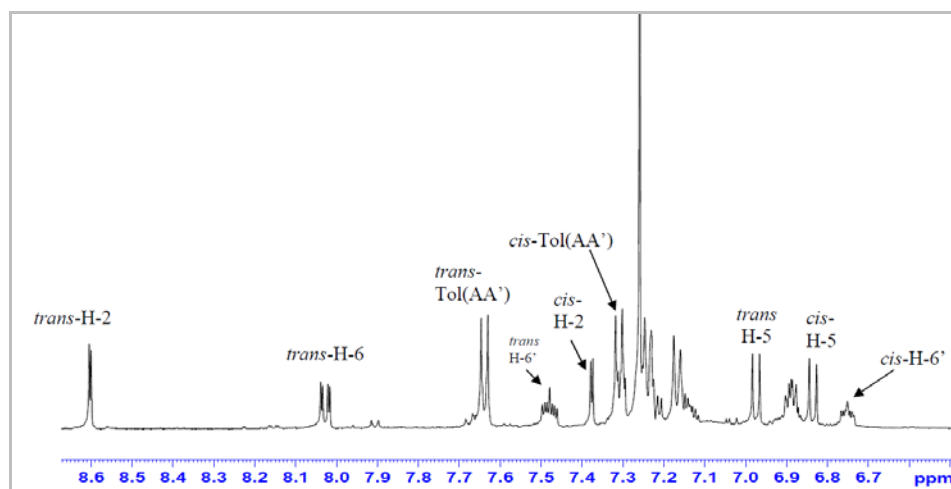
El apantallamiento observado para H-2 del anillo (II) en el isómero *cis*-**54e**, podría explicarse asumiendo una conformación que situase el anillo de 2',5'-difluorofenilo (I) enfrenteado con el anillo (II) sobre el lado que contiene el hidrógeno H-2 y el sustituyente *p*-tolilsulfinilo (Esquema 3.3. 8). En dicha conformación, H-2 está bajo la influencia del efecto anisotrópico del anillo (I). La conformación preferente del grupo *p*-tolilsulfinilo, que debe adoptar una disposición 1,3-paralela entre el oxígeno sulfinílico y H-2, provoca una rigidez conformacional adicional que fuerza al grupo *p*-tolilo del sulfóxido fuera del plano. En el caso del azobenceno **54e** además hay que considerar las dos posibles conformaciones para el anillo I (*cis*-**D** y *cis*-**D'**) resultantes del giro en torno al enlace de unión del grupo azo con el anillo que presenta los átomos de F. La conformación de tipo *cis*-**D** sitúa el átomo de flúor F-2' lejos de la influencia del anillo II y por tanto los

hidrógenos que sufrirían algún efecto apantallante serían H-6' y H-5' del anillo I. Sin embargo, en la conformación *cis-D'* este efecto apantallante recaería sobre H-3' y el fluor F-2'. Los datos experimentales indican que el desplazamiento a campo más alto corresponde al hidrógeno H-6' del anillo de difluoro fenilo (I) lo que sugiere una participación mayor del conformero *cis-D* en el equilibrio conformacional. En este conformero, el efecto anisotrópico del anillo (II) recae directamente sobre el hidrógeno H-6'. La otra posible conformación *cis-D'* no se considera, ya que en esta disposición el protón H-3' debería ser el hidrógeno más apantallado del anillo (I).



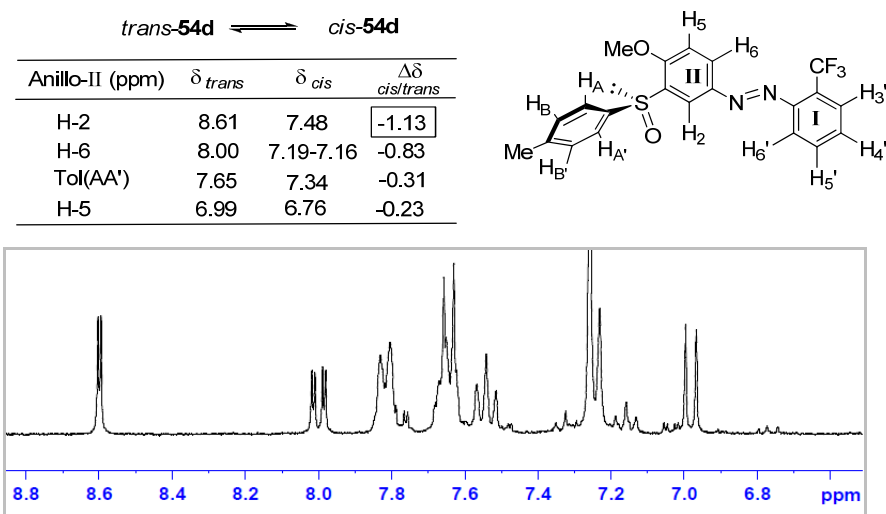
Anillo-II (ppm)	δ_{trans}	δ_{cis}	$\Delta\delta_{cis/trans}$
H-2	8.60	7.38	-1.22
H-6	8.03	7.31	-0.72
Tol(AA')	7.64	7.31	-0.33
H-5	6.97	6.83	-0.14

Anillo-I (ppm)	δ_{trans}	δ_{cis}	$\Delta\delta_{cis/trans}$
H-6'	7.48 (ddd)	6.74	-0.73
H-4'	7.15-7.11	6.90-6.86	-0.34
H-3'	7.25-7.20		



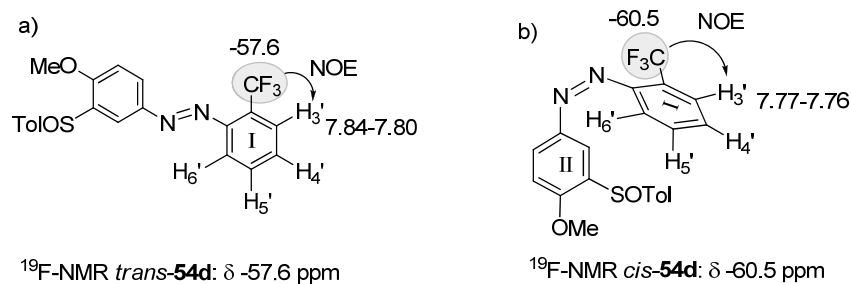
Esquema 3.3.8

Un comportamiento similar se observó para el caso del 2'-trifluorometil-3-*p*-tolilsulfinil azobenceno **54d**. Los parámetros de ^1H -RMN más significativos del anillo II para ambos isómeros se encuentran recogidos en el siguiente Esquema.



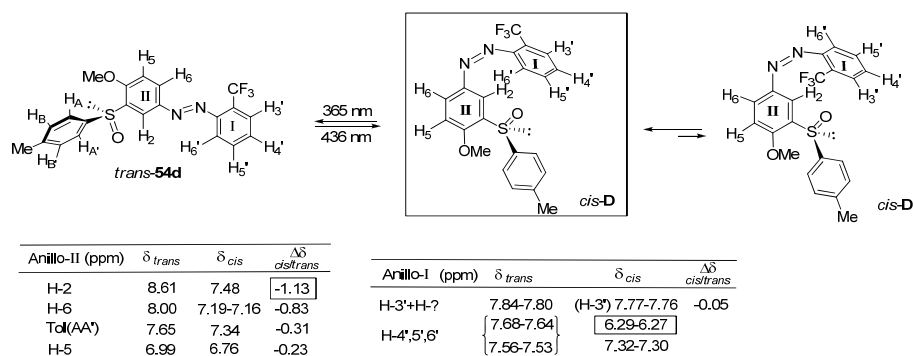
Esquema 3.3. 9

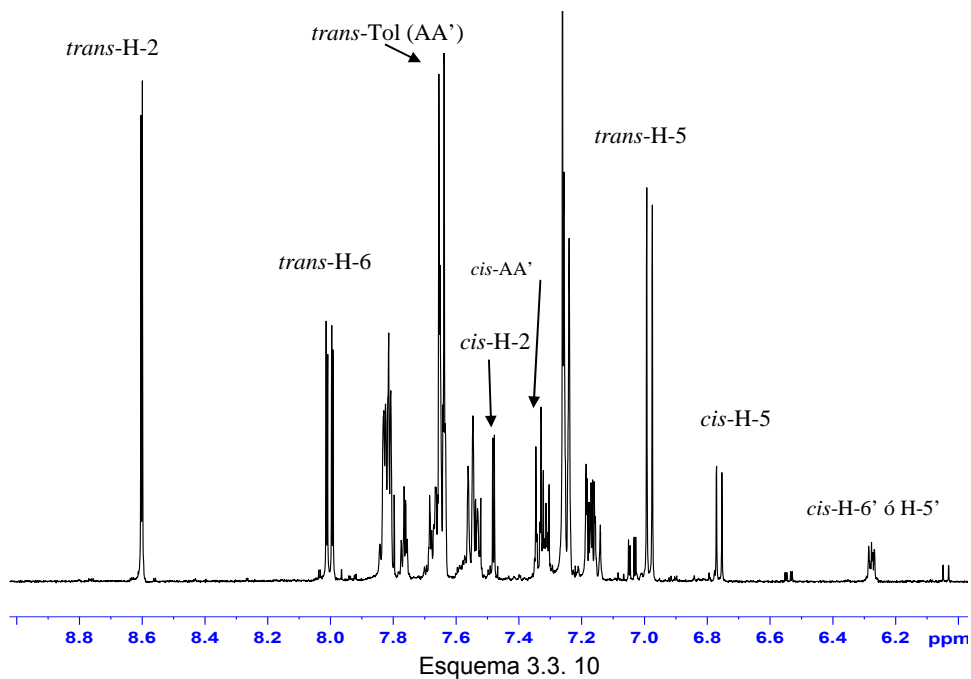
Desafortunadamente, en este caso, la asignación inequívoca de todos los protones del anillo de trifluorometilfenilo-(I) fue más complicada debido a la proximidad en los desplazamientos químicos. No obstante el espectro HOESY de ^{19}F , ^1H de *trans*-**54d** reveló un pico cruzado entre la señal del espectro de ^{19}F a -57.6 ppm y la señal a δ 7.84-7.80 ppm (**Figura 3.3 11**), que, como consecuencia, debe corresponder a dos hidrógenos pertenecientes al anillo-(I). Este efecto NOE (H,F) permitió asignar el H-3' del compuesto *trans*-**54d** a uno de los hidrógenos que aparece a δ_{trans} 7.84-7.80 ppm (**Figura 3.3 11**, proyección a).

**Figura 3.3 11**

Después de irradiar durante 4 horas la muestra de RMN de **54d** disuelta en CDCl_3 a $\lambda = 365$ nm, se pudo observar la formación de un 20% del isómero *cis*. En el nuevo

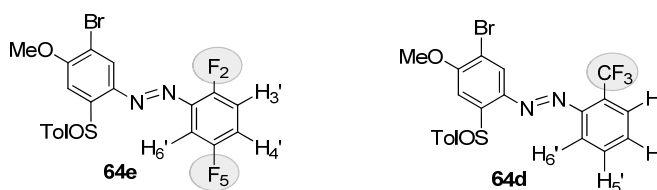
compuesto detectado, además de los cambios esperados en los desplazamientos químicos del anillo-(II) (ver la Tabla del anillo-(II) δ_{cis} en Esquema 3.3. 10), lo más novedoso del espectro de ^1H -RMN del *cis*-**54d** fue, de nuevo, la presencia de una señal a campo alto a δ 6.29-6.27 ppm y dos señales adicionales del isómero *cis* a δ 7.77-7.76 y 7.32-7.30 ppm. El espectro HOESY de ^{19}F , ^1H del *cis*-**54d** mostró un efecto NOE entre la señal de ^{19}F a -60.5 ppm correspondiente al grupo CF_3 y la señal de protón a δ_{cis} 7.77-7.76 ppm, cuya integral corresponde a un único hidrógeno y se asignó al *cis*-H-3' (**Figura 3.3 11**, proyección b). Por lo tanto la nueva señal apantallada, que se observa a δ 6.29-6.27 ppm, debe corresponder a H-4', H-5' o H-6'. Por analogía con el desplazamiento a campo más alto que se observó anteriormente para H-6' en *cis*-**54d**, se asignó la señal que aparece a 6.29-6.27 ppm a H-5' o H-6'. Teniendo en cuenta estos datos, también se supuso que el azocompuesto *cis*-**54d** adopta una conformación de tipo *cis*-**D** representada en el Esquema 3.5.4, donde el sustituyente *o*- CF_3 del anillo I se sitúa lo más alejado del anillo II, lo que justifica que la influencia anisotrópica de este anillo II sólo afecte a los protones H-5' y H-6'.



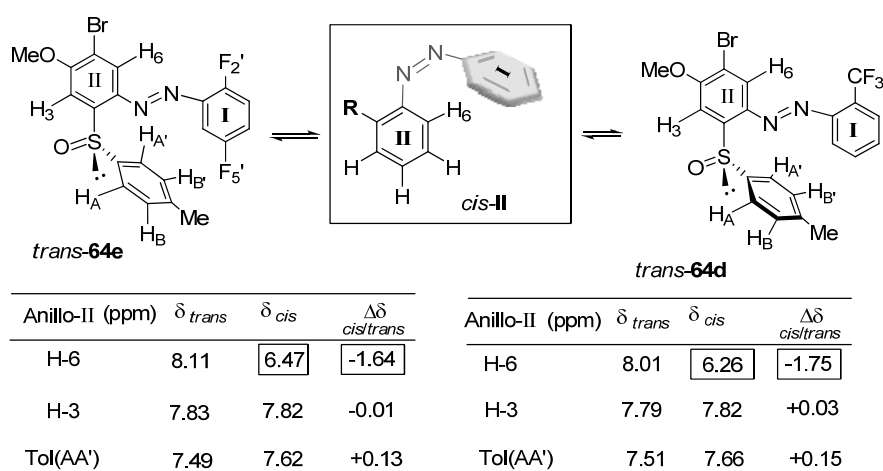


Toda la información deducida a partir de los datos de RMN, indicaba, por tanto, que una vez que tiene lugar el proceso de fotoisomerización, la orientación del *cis*-azobenceno está controlada por el grupo *p*-tolilsulfinilo situado en el C-3. En estos compuestos, la fotoisomerización del isómero *trans* al *cis* del doble enlace N=N dispone el anillo aromático I preferentemente cerca del sustituyente 3-*p*-tolilsulfinilo. La disposición preferente 1,3-paralela del oxígeno sulfinílico con respecto al H vecinal que fija la conformación del sulfóxido se encuentra en el origen de la estabilidad final de las conformaciones observadas para los isómeros *trans* y *cis* de estos derivados 3-*p*-tolilsulfinil sustituidos.

AZOCOMPUESTOS 2-*p*-TOLILSULFINILSUSTITUIDOS 64e y 64d

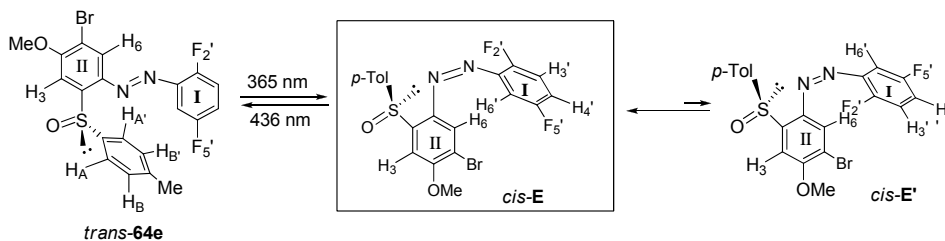


En este caso la fotoisomerización se logró después de irradiar ambas muestras durante 4 horas a 365 nm con una lámpara de Hg de 400W, obteniéndose una mezcla de los isómeros *trans*:*cis* 80:20 para **64e** y 90:10 para **64d**. Los parámetros de ^1H -RMN más significativos de los isómeros *cis* y *trans* de los azocompuestos 5-bromo-2-*p*-tolilsulfinil sustituidos **64e** y **64d** se encuentran indicados en los siguientes Esquemas. Las señales de ^1H -NMR correspondientes al anillo aromático sulfinil sustituido II (H-3, H-6 y el sistema AA' del tolilo) sufren un cambio similar al observado anteriormente para el análogo perfluorofenil sustituido **64f** (Esquema 3.3. 11). Así, para ambos derivados, la señal más apantallada en el isómero *cis* vuelve a ser el hidrógeno H-6 del anillo II ($\Delta\delta = -1.64$ para **64e** y -1.65 ppm para **64d**). Estas observaciones concuerdan con que los isómeros *cis*-**64e** y *cis*-**64d** adopten una conformación donde el hidrógeno H-6 del anillo aromático II sufra el efecto anisotrópico del anillo aromático I.



Esquema 3.3. 11

En cuanto a los cambios observados en los desplazamientos químicos de los protones del anillo I, en **64e** el hidrógeno que sufre un mayor apantallamiento es H-6' ($\Delta\delta = -1.79$ ppm), mientras que este efecto es mucho más moderado en los hidrógenos H-3' y H-4' ($\Delta\delta = -0.28$ y -0.34 ppm respectivamente) (ver tabla Anillo I en Esquema 3.3. 12).



Anillo-I (ppm)	δ_{trans}	δ_{cis}	$\Delta\delta_{cis/trans}$
H-6'	7.29 (ddd) ($J = 9.3, 6.1, \text{ y } 3.2 \text{ Hz}$)	5.50 (ddd) ($J = 8.2, 5.5, \text{ y } 3.0 \text{ Hz}$)	-1.79
H-4'	7.25 (td) ($J = 9.7 \text{ y } 4.7 \text{ Hz}$)	6.97 (td) ($J = 9.0 \text{ y } 4.4 \text{ Hz}$)	-0.28
H-3'	7.22-7.17 (m)	6.87-6.84 (m)	-0.34

Esquema 3.3. 12

Los cambios observados en el espectro de resonancia magnética de protón después del proceso de fotoisomerización, parecen indicar una vez más una conformación preferente que enfrenta los anillos I y II aproximando los sustituyentes H6' y F-5, y H-6, Br respectivamente. Así, la conformación de tipo *cis-E* enfrenta la nube π del anillo II con los sustituyentes F-5' y H-6' del anillo I, alejando a su vez el sustituyente en *orto* (F-2') de la influencia del grupo *p*-tolilsulfinilo. Esta disposición podría explicar el efecto apantallante observado en el anillo I tras la isomerización $\delta_{trans\text{-H-6'}} = 7.29 \text{ ppm} \rightarrow (\delta_{cis\text{-H-6'}} = 5.50 \text{ ppm})$ y a su vez el fuerte apantallamiento observado para H-6.

En el caso del compuesto **64d** la asignación de los hidrógenos del anillo I (H-3', H-4', H-5 y H-6') fue más difícil. Sin embargo, el espectro $^{19}\text{F}, ^1\text{H}$ -HOESY del compuesto *trans*-**64d** reveló dos picos cruzados entre la señal de ^{19}F a -57.5 ppm y la señal a 7.89 ppm (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H) que se corresponde con el hidrógeno H-3' del anillo I. Además el espectro de HOESY presenta otro punto de cruce con la señal a 8.01 ppm (s, 1H), asignado anteriormente al hidrógeno H-6 del anillo II. Tras la fotoisomerización, el espectro de ^{19}F muestra una nueva señal a -60.5 ppm, correspondiente al isómero *cis*-**64d**. Esta señal a su vez presentó una interacción en el experimento HOESY con la señal de protón ^1H a 7.73 ppm (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), que por tanto se atribuyó al protón *cis*-H-3'. Por otro lado, el hidrógeno *cis*-H-5' se asignó a la señal a 7.05 ppm, en base a su multiplicidad, como triplete ancho con dos constantes de acoplamiento de tipo *orto*-(H,H). Finalmente la señal a 4.92 ppm (doblete) se asignó a *cis*-H-6'.

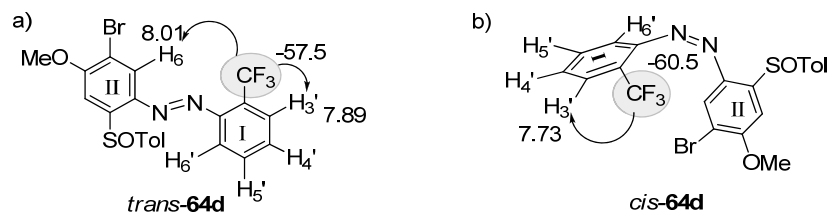
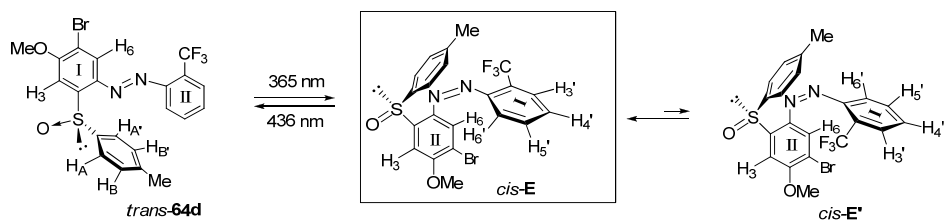


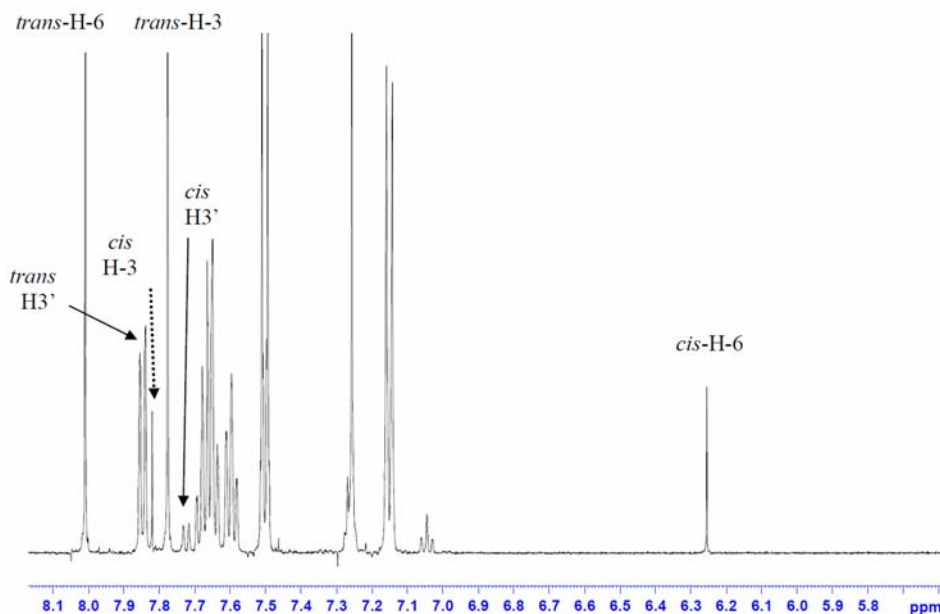
Figura 3.3 12

Como se puede observar en la tabla del Esquema 3.3. 13, en este caso los hidrógenos H-5' y H-6' del anillo I son los que presentan un apantallamiento más significativo al pasar del isómero *trans* al *cis*. Teniendo en cuenta estos datos y el fuerte apantallamiento observado para H-6 (anillo II), una vez más la conformación de tipo *cis-E* que aleja el sustituyente en *orto* (CF₃) del grupo *p*-tolilsulfinilo del anillo II, podría explicar el efecto apantallante observado en la isomerización tanto para los hidrógenos H-6 como H-6'.



anillo-II (ppm)	δ_{trans}	δ_{cis}	$\Delta\delta_{cis/trans}$
H-6	8.01	6.26	-1.75
H-3	7.79	7.82	+0.03
Tol(AA')	7.51	7.66	+0.15

anillo-I (ppm)	δ_{trans}	δ_{cis}	$\Delta\delta_{cis/trans}$
H-3'	7.89 (d, $J = 7.7$ Hz)	7.73 (d, $J = 8$ Hz)	-0.16
H-4',5',6'	{ 7.70-7.64 (m, 2H) } 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz)	(H-6') 4.92 (d, $J = 8$ Hz)	-2.75
		(H-5') 7.05 (t, $J = 7.7$ Hz)	-0.55



Esquema 3.3. 13

Para finalizar el estudio del proceso de fotoisomerización restaba determinar si el fotomovimiento *trans*→*cis* de estos azobencenos tenía lugar de forma estereocontrolada hacia una de las hélices (*P*)-*cis* o (*M*)-*cis*. Tal y como se indicó anteriormente en los espectros de dicroísmo circular, los estados fotoestacionarios PSS*cis* de ambas familias de 2- y 3-sulfinil azobencenos presentaban una nueva banda positiva a $\lambda \sim 430$ nm. La aparición de esta banda de absorción con luz polarizada está asociada a una determinada helicidad (*M*) o (*P*) de los isómeros *cis*. Estos resultados parecían indicar por tanto que la isomerización de sulfinil azobencenos tenía lugar de forma estereocontrolada hacia la formación de una de las dos posibles hélices del isómero *cis*. Aunque la asignación de la configuración helicoidal no pudo realizarse de forma inequívoca, en base a los datos de ^1H -RMN y a un minucioso análisis con modelos moleculares, se ha postulado una helicidad para los *cis*-azobencenos 3-sulfinil y 2-sulfinil sustituidos según se indica a continuación.

Tomando como referencia las conformaciones más favorables determinadas anteriormente por ^1H -RMN para el grupo *p*-tolilsulfinilo, y teniendo en cuenta la disposición 1,3-paralela del oxígeno sulfinílico con respecto al hidrógeno vecinal, se puede observar como en ambas familias de azobencenos el grupo *p*-tolilo del sulfóxido

queda fuera del plano del anillo (II) **Figura 3.3 13**. Los 3-sulfinil azobencenos sitúan preferentemente el grupo *p*-tolilo en la cara superior, mientras que los 2-sulfinil azobencenos el grupo *p*-tolilo se orienta hacia la cara inferior (según las estructuras representadas en la **Figura 3.3 13**). Estas diferentes orientaciones con respecto al anillo (II) podrían encontrarse en el origen de la formación estereoselectiva de una de las hélices en los isómeros *cis*. En la **Figura 3.3 13** se han representado las dos posibles hélices (*P*) o (*M*) para los isómeros *cis*- **54g** y **64f**. En ambos casos la hélice (*P*) que sitúa el anillo (I) por debajo del anillo aromático sulfinil sustituido, parece ser la más favorable, ya que aliviaría la congestión estérica con el grupo *p*-tolilo, evidente en ambos casos para la hélice (*M*).

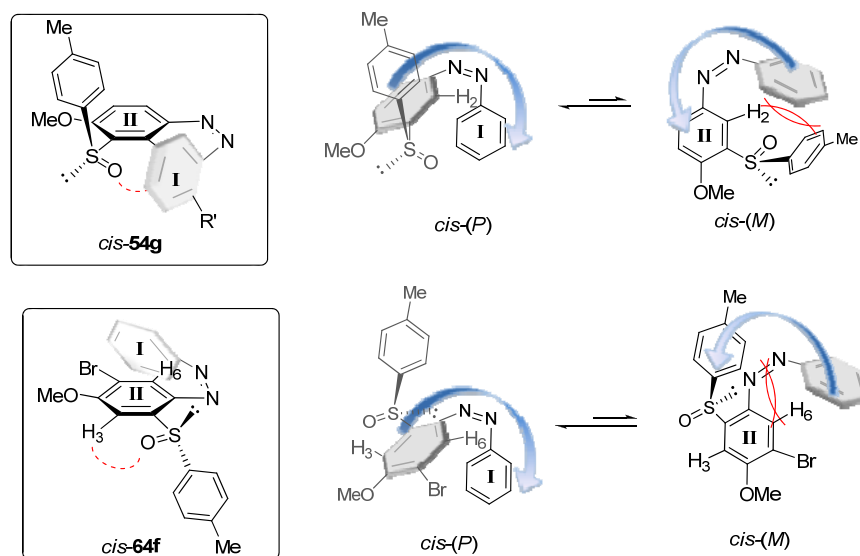
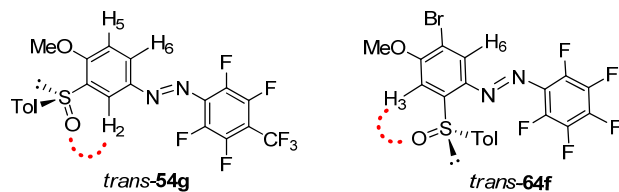


Figura 3.3 13

De todos los resultados obtenidos se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. El fuerte momento dipolar del enlace S=O en el grupo *p*-tolilsulfinilo situado en el C-2 o el C-3 del anillo (II) del azocompuesto determina la conformación más estable de los isómeros *trans* y *cis*. La disposición preferente 1,3-paralela del oxígeno sulfinílico con respecto al H-2 o H-3 vecinal (compuestos **54** y **64** respectivamente) se encuentra en el origen de la estabilidad final de las geometrías observadas para los isómeros *trans* y *cis* de estos derivados 2 y 3-*p*-tolilsulfinil sustituidos.



2. Cuando el sulfóxido se sitúa en el C-3 del anillo II (compuestos **54**) la fotoisomerización del isómero *trans* al *cis* del doble enlace N=N sitúa el anillo aromático (I) preferentemente sobre el hidrógeno H-2 y el sustituyente 3-*p*-tolilsulfinilo. Cuando el sulfóxido se sitúa en el C-2 del anillo II (compuestos **64**) la fotoisomerización del isómero *trans* al *cis* del doble enlace N=N sitúa el anillo aromático-I sobre el hidrógeno H-3, alejado del grupo sulfinilo (**Figura 3.3 14**).

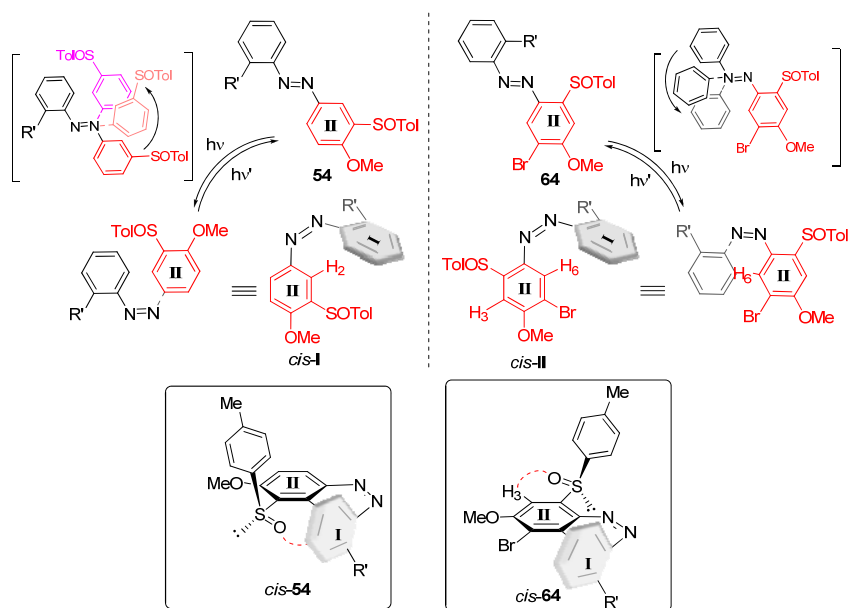


Figura 3.3 14

3. Cuando el anillo I posee un sustituyente distinto de hidrógeno en posición *orto*, en ambos azocompuestos **2** y **3**-sulfinil sustituidos este sustituyente *orto* se sitúa lejos del grupo *p*-tolilo del sulfóxido (conformaciones *cis*-D y *cis*-E).

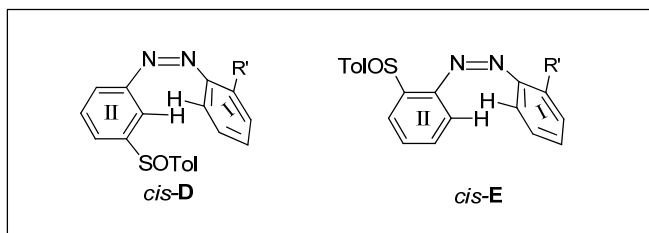


Figura 3.3 15

4. El grupo *p*-tolilsulfinilo no es un mero espectador y parece también jugar un papel determinante a la hora de definir una configuración helicoidal del isómero *cis*. Los espectros de DC indican que en ambas familias de azobencenos el movimiento molecular se produce de forma estereocontrolada hacia una de las hélices *cis*. Aunque la asignación configuracional no se ha podido realizar de forma inequívoca, el análisis estructural parece indicar que la hélice (*P*) sería la más favorable en ambos casos.

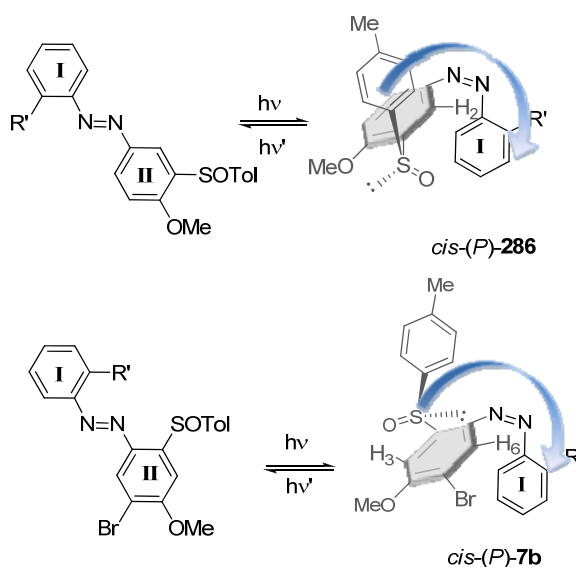


Figura 3.3 16

3.3.2- FOTOISOMERIZACIÓN DE (S(S)) -2-(*p*-TOLILSULFINIL)AZOBENZENOS 3,6-DIHIDROXI Y 3,6-DIMETOXI-SUSTITUIDOS.

ESTUDIO POR ESPECTROSCOPÍA UV/VIS Y DICROISMO CIRCULAR (DC)

3,6-Dihidroxi-2-(*p*-tolilsulfinil)azobencenos.

Las estructuras de los (S(S))-3,6-dihidroxi-2-*p*-tolilsulfinilazobencenos estudiados se encuentran indicadas en la [Figura 3.3 17](#).

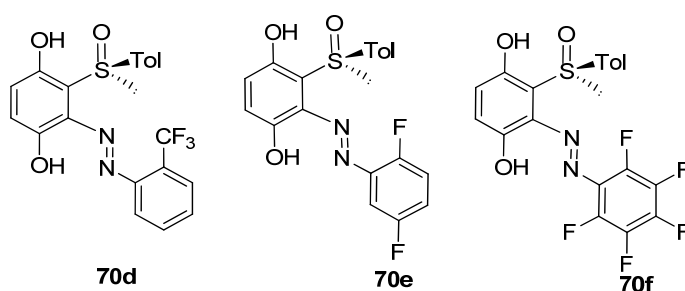


Figura 3.3 17

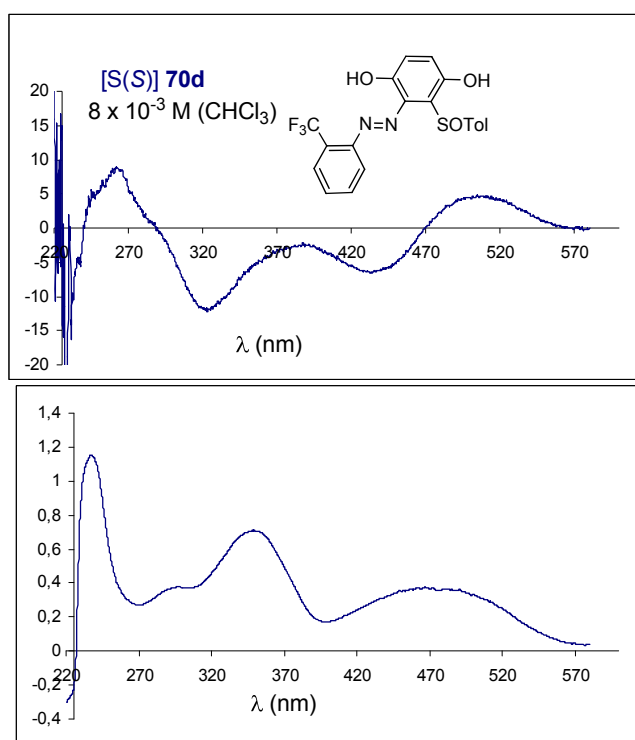
UVvis y Dicroísmo Circular (DC)

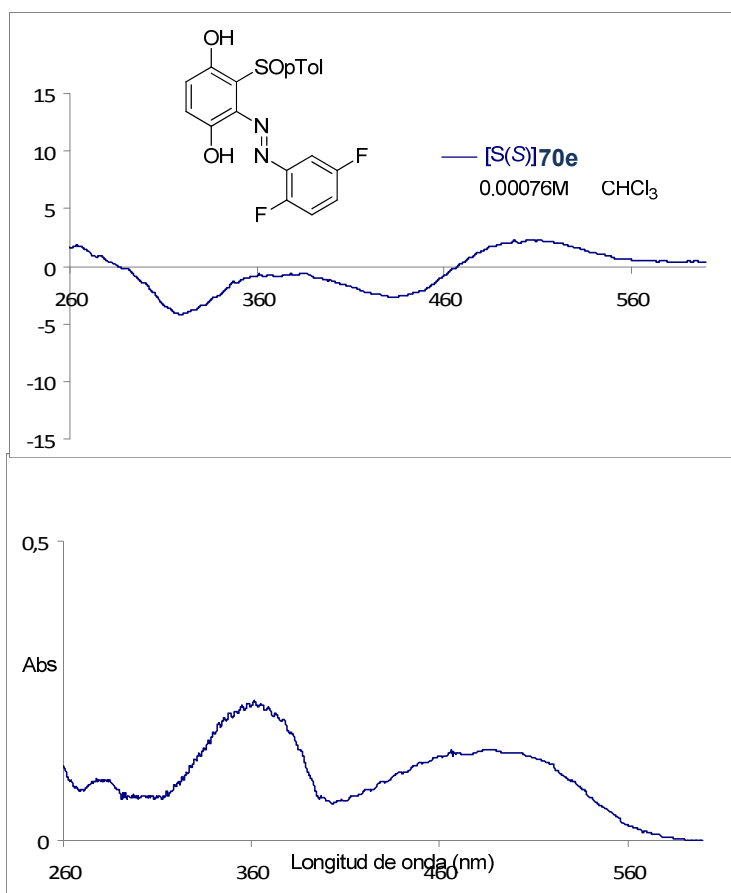
En la [Figura 3.3 18](#) se encuentran representados los espectros de DC y UV/Vis (CHCl_3 como disolvente) de los 3,6-dihidroxi-2-*p*-tolilsulfinil azocompuestos **70d-f** sometidos a estudio.

Como puede verse en todos los espectros de UV se aprecian tres bandas de absorción significativas: una en la región de $\lambda \sim 250$ nm, que corresponde a la absorción del grupo sulfinilo, y un segundo máximo de absorción en torno a $\lambda = 330\text{-}350$ nm que se puede asignar a la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ del azocromóforo aromático y una tercera banda más ancha a ~ 470 nm. La intensidad de esta última banda es mayor de lo esperado para la transición $n \rightarrow \pi^*$ de *trans*-azocompuestos, por lo que debe corresponder a la suma de dos transiciones de tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$.

En los espectros de DC se pueden observar 4 picos significativos: un efecto Cotton positivo a $\lambda \sim 250$ nm, otro pico dicroico negativo a 300-350nm y por último en el espectro

de DC asociado a la última banda de absorción de UV-vis centrada a 470 nm, aparece el acoplamiento excitónico positivo centrado a dicha longitud de onda, formado por dos picos con signo opuesto consecutivos (negativo a menor nm y positivo a mayor nm). Teniendo en cuenta que estos sistemas sólo tienen un centro estereogénico que corresponde al sulfóxido, la aparición de picos en DC de la región de $\lambda = 320\text{-}500\text{ nm}$, sólo puede deberse a una transferencia de quiralidad desde el sulfóxido estereogénico hasta el grupo azo del sistema.





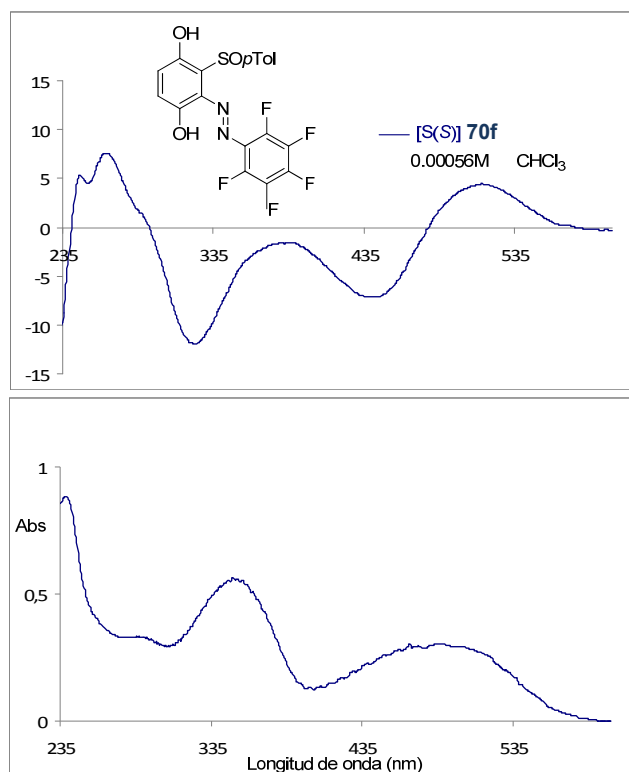
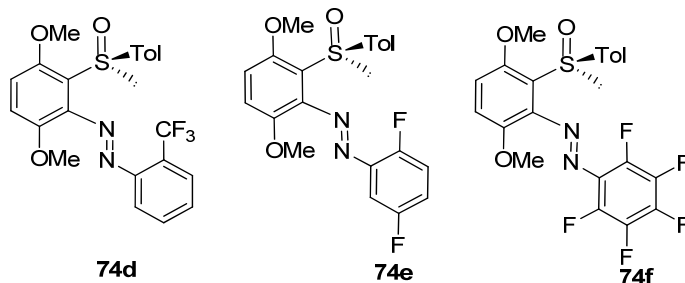


Figura 3.3 18

A diferencia de los sulfinil azobencenos anteriormente estudiados, la irradiación con luz Ultravioleta ($\sim\lambda = 365$ nm) no dio lugar a cambios significativos en los espectros de UV/Vis ni en los DC, por lo que se realizó un barrido a varias longitudes de onda. Es conocido que la longitud de onda necesaria para producirse la fotoisomerización *trans*→*cis* de azobencenos puede variar en función de la sustitución de los anillos aromáticos, especialmente con la naturaleza electrónica y la posición de los sustituyentes. Así por ejemplo, es conocido que la incorporación de grupos electrón donadores en las posiciones *orto*- y/o *para*- de los azobencenos desplaza notablemente hacia el rojo la longitud de onda necesaria para producirse la fotoisomerización *trans*→*cis*. Desafortunadamente, la irradiación con una luz de distintas longitudes de onda (330-470 nm), tanto en CHCl₃ o MeOH como disolvente no condujo a ningún cambio en el espectros de UV o DC.

Estas observaciones deben ser una consecuencia de la ausencia de fotoisomerización en este caso, debido a la presencia de los grupos hidroxilo en uno de los fragmentos aromáticos de los azocompuestos **70d-f**.

3,6-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)azobencenos.



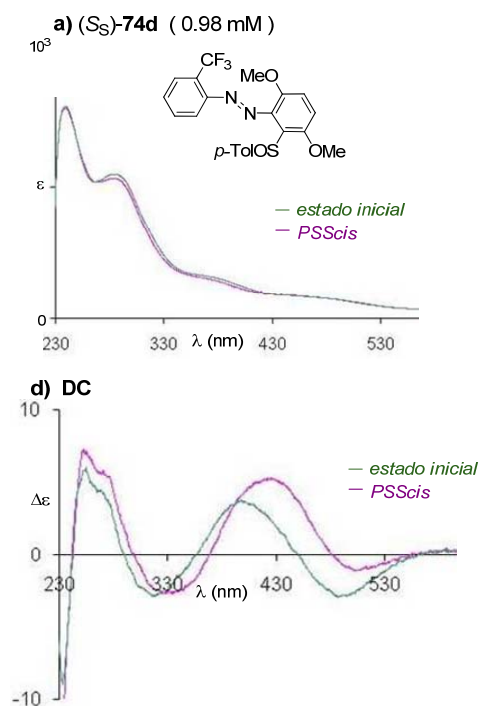
UVvis y Dicroismo Circular (DC) Estado inicial

En la [Figura 3.3.12](#) se encuentran representados los espectros de DC y UV/Vis de los 3,6-dimetoxi-2-*p*-tolilsulfinil azocompuestos **74 d-f** sometidos a estudio en CHCl₃ como disolvente.

En todos los espectros UV-Vis de los *trans*-azocompuestos iniciales (línea verde) se aprecia una banda de absorción en torno a $\lambda < 250$ nm, que corresponde a la absorción del grupo sulfinilo. Asimismo, entre $\lambda = 330$ y 380 nm se observa otra banda, que correspondería a la transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ del azocromóforo aromático. Si bien, la intensidad de esta banda es menor a la esperada para este tipo de transiciones en *trans*-azobencenos, probablemente debido a la importante distorsión de la planaridad de estos *trans*-azobencenos *orto,orto*-disustituídos que resultó evidente en la estructura de monocristal obtenida por difracción de rayos X de **74d** (ver [Figura 3.3.13](#)). Por último, en la región entre $\lambda = 440$ y 520 nm se observa una última banda de menor intensidad, que correspondería a la transición electrónica $n \rightarrow \pi^*$ ([Figura 3.3.12](#)).

Los espectros de DC de los isómeros *trans* **74d-f** iniciales, se encuentran representados en la **Figura 3.3.13** (representaciones d,e,f, línea verde). En todos los casos los azobencenos iniciales presentan un pico dicroico positivo a $\lambda < 260$ nm, que corresponde al (Ss)-sulfoxido, y una secuencia de bandas de signo opuesto: pico positivo

en torno a 340 nm y pico negativo en torno a 510 nm, lo que se podría corresponder con un acoplamiento excitónico negativo centrado en ~ 430 -440 nm. Teniendo en cuenta que estos sistemas sólo tienen un centro estereogénico que corresponde al sulfóxido, la aparición de picos dicróicos en la región de $\lambda = 340$ -560 nm, sólo puede deberse a la existencia de una transferencia de quiralidad desde el sulfóxido hasta el grupo azo del sistema.



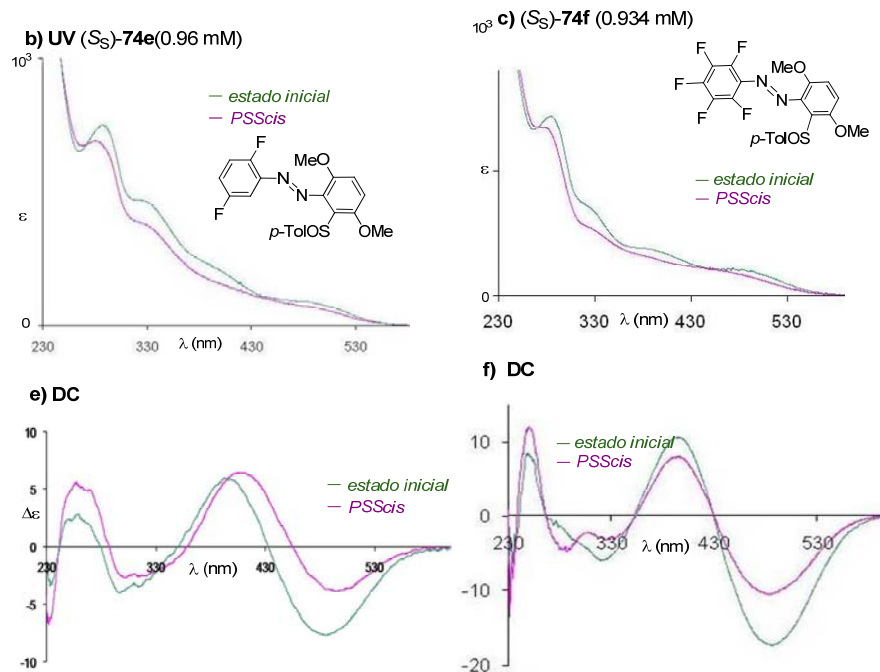


Figura 3.3 19. Espectros de DC (d,e,f) y UV/Vis (a,b,c) de **74d-f** en THF. Línea verde corresponde al espectro original del isómero *trans*-y la línea rosa al PSS después de irradiar a λ 536 nm (exceso de *cis*-).

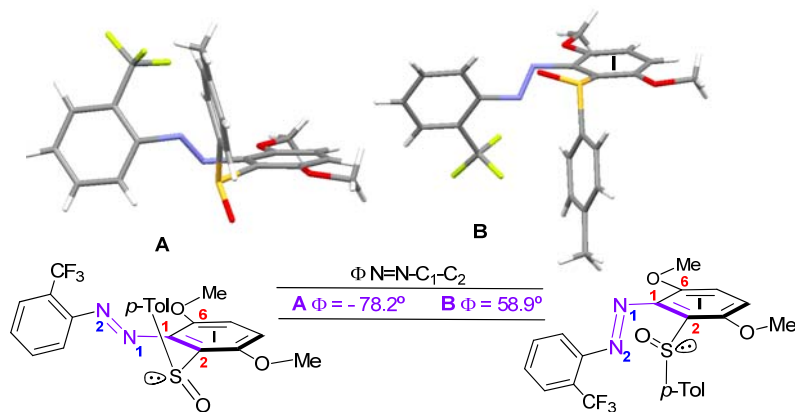
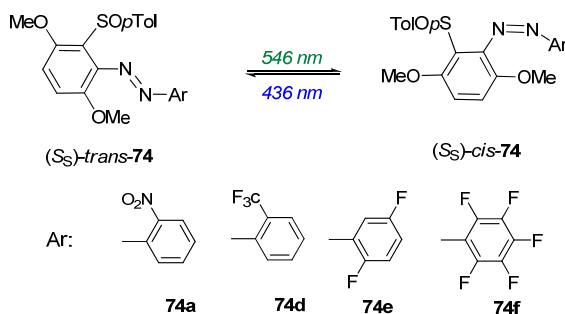


Figura 3.3 20

PSScis: La irradiación con luz Ultravioleta ($\sim \lambda = 365$ nm) no dio lugar a cambios significativos en los espectros de UV/Vis ni en los DC, por lo que se realizó un barrido

irradiando a varias longitudes de onda. Afortunadamente la irradiación a $\lambda = 536$ nm (luz verde), condujo al estado fotoestacionario PSS *cis*.



Los espectros de UV/Vis del estado fotoestacionario *cis* (PSS *cis*) después de irradiar a $\lambda = 546$ nm mostraron un descenso en la intensidad de la banda de absorción del grupo azo que se observaba a $\lambda = 350$ nm (transición $\pi \rightarrow \pi^*$). Este cambio es característico en el proceso de isomerización $E \rightarrow Z$.

En cuanto a los espectros de DC del PSS *cis*, representados en la **Figura 3.3.13** (representaciones d,e y f, línea rosa **Figura 3.3.13**), todos ellos presentan el pico dicroico positivo a $\lambda = 250$ nm, lo que demuestra la estabilidad configuracional del sulfóxido enantiopuro frente a la irradiación. Comparando el DC de los *trans*-azobencenos con los *cis*-sulfinil azobencenos **74d** y **74e** se aprecia como el efecto Cotton negativo que aparecía a ~ 470 nm reduce su intensidad mientras que el efecto Cotton positivo que aparecía a ~ 400 nm la incrementa y además desplaza su máximo hacia el rojo. En el caso del azobenceno **74f**, se observa una disminución en la intensidad de la secuencia de picos que forman el acoplamiento excitónico. Estos cambios observados en los espectros de DC sugieren por una parte que la isomerización $E \rightarrow Z$ del fragmento N=N tiene una influencia apreciable sobre la conformación del compuesto así como sobre la quiralidad de **74d-f**.

De forma análoga a los sulfinil azobencenos anteriormente estudiados, el espectro de absorción del sulfinil azobenceno 2-nitro sustituido **74a** permaneció inalterado después de irradiar una disolución en distintos disolventes (hexano, MeCN, EtOH, THF o CHCl_3) a diferentes longitudes de onda. Esta reducción de la fotorreactividad pone de manifiesto de nuevo la incompatibilidad de grupos nitro en azobencenos para su aplicación como interruptores moleculares.¹⁴¹

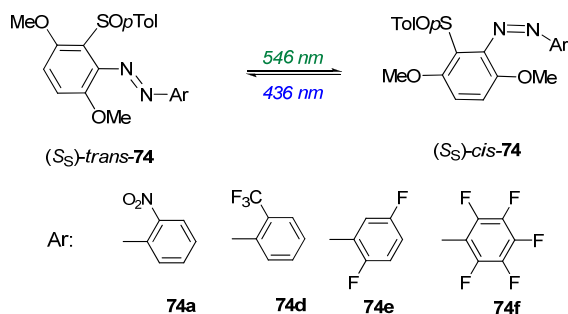
PSS_{trans}: Una nueva irradiación de las disoluciones resultantes PSS *cis* a $\lambda = 436$ nm, permitió revertir el proceso. Así después de 10-20 minutos de irradiación, el espectro UV-Vis de la disolución final era prácticamente idéntico al inicial en el que el azocompuesto tiene una geometría *trans* en el N=N en todos los casos. La reisolomerización *cis*→*trans* térmica, sin embargo, es mucho más lenta que la fotoisomerización inducida por la luz. Por ejemplo, **74d** tiene una vida media en la oscuridad de veinte días a temperatura ambiente.

SEGUIMIENTO DE LA FOTOISOMERIZACIÓN POR HPLC, MEDIDA DE LA ROTACIÓN ÓPTICA ESPECÍFICA y RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

HPLC y Rotación óptica específica $[\alpha]^D$

La integridad configuracional de los sulfinilazobencenos enantiopuros sintetizados se verificó por HPLC antes y después de la fotoisomerización, sin observarse racemización alguna. Esta observación también se había visto confirmada por los estudios de dicroísmo circular (DC).

La composición relativa *trans/cis* de los estados fotoestacionarios PSS *trans* y PSS *cis* de los sulfinil azocompuestos se analizó por HPLC, en las condiciones que se indican en la **Tabla 3.3.2** (columna Chiralpack AD, Hexano/*i*PrOH (85/15), 0.9 mL min⁻¹). Además, se midieron los valores de $[\alpha]_D^{20}$ en los dos estados fotoestacionarios: PSS_{trans} y PSS_{cis}, a la vez que se controlaba la composición de cada una de las mezclas por HPLC, para asegurar la correcta interconexión entre los valores de $[\alpha]_D^{20}$ medidos antes y después de la irradiación, y la proporción relativa de isómeros *trans* y *cis* resultante en cada caso. Por otro lado, también se tomaron medidas de $[\alpha]_D^{20}$ y HPLC de muestras enriquecidas en el isómero *trans*. Para ello se calentaron las disoluciones de las muestras iniciales durante 1 minuto a 80 °C.


Tabla 3.3. 3

Entrada	74	Inicial (PSstrans)		PSScis		Δ (80 °C)		
		<i>E/Z</i> ^a	$[\alpha]_D^{20b}$	<i>E/Z</i>	$[\alpha]_D^{20b}$	<i>E/Z</i>	$[\alpha]_D^{20b}$	$\Delta[\alpha]_D^{20}$
1	74a	100:0	-700	-	-	-	-	-
2	74d	85:15	-760	63:37	-144	98:2	-860	716
3	74e	78:22	-948	48:52	-228	92:8	-1288	1060
4	74f	65:35	-1032	30:70	-596	80:20	-1628	1032

^[a] Las relaciones *E/Z* fueron determinadas por una columna Chiralpack AD de HPLC,

Los valores iniciales de $[\alpha]_D^{20}$, corresponden a las rotaciones ópticas específicas de los azocompuestos, usando ⁱPrOH como disolvente y a la misma concentración (*c* = 0.025). Las muestras se prepararon en la oscuridad con el fin de evitar su posible fotoisomerización. Sin embargo, el análisis inicial por HPLC, antes de someter la muestras a irradiación, mostró que la solución del azobenceno ya contenía una proporción considerable del isómero *cis*, especialmente significativa en el caso del derivado pentafluoro sustituido **74f**, donde la proporción inicial que se evaluó resultó ser de 65:35, *trans:cis* (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., Entrada 4). Las muestras se irradiaron con una luz de λ 546 nm hasta que las proporciones de los isómeros *trans:cis* permanecieron constantes. Tras la irradiación se detectaron un 37% (**74d**), 52% (**74e**), y un 70% (**74f**) de los isómeros *cis*- en el PSS *cis*- de cada uno de los compuestos estudiados. Por otra parte, tras la irradiación a λ 436 nm se recuperó un 85% (**74d**) 78% (**74e**) y 65% (**74f**) de los correspondientes isómeros *trans* en el PSS *trans* (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). Los cambios en la rotación óptica específica $\Delta[\alpha]_D$ entre PSS *cis*-**74** y *trans*-**74** reflejan la influencia de la

isomerización en estos compuestos, que es muy significativa en el caso de **74e** y **74f** donde se observan variaciones de $[\alpha]_D^{20}$ $\Delta[\alpha]_D^{20} = 1032$ y 1060 respectivamente.

Tras calentar 1 minuto las muestras iniciales se obtuvieron muestras enriquecidas en el isómero *E* con valores de $[\alpha]_D^{20}$ mayores en valor absoluto que los valores iniciales. Por ejemplo para la muestra **74d** se alcanzó una mezcla 98/2 *E/Z* donde el valor de $[\alpha]_D^{20}$ fue de -860, mientras que el inicial fue de -760 (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., Entrada 2)

¹H-RMN y Rayos X

La difracción de rayos X de la estructura *trans*-**74d** (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.) reveló que en el estado sólido esta familia de azobencenos *orto,orto*-disustituidos adoptan una disposición inusual. Los dos sustituyentes en *orto* a la agrupación azo (MeO- en el carbono C-6 y el grupo *p*-tolilsulfinilo en C-2) fuerzan a que este grupo (N=N) salga del plano del anillo I hacia arriba (estructura **A**) o hacia abajo (estructura **B**), como queda reflejado en los valores opuestos de los ángulos diedros entre N₂=N₁-C₁-C₂ de $\Phi = -78.20^\circ$ y $\Phi = +58.99^\circ$ para **A** y **B** respectivamente (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

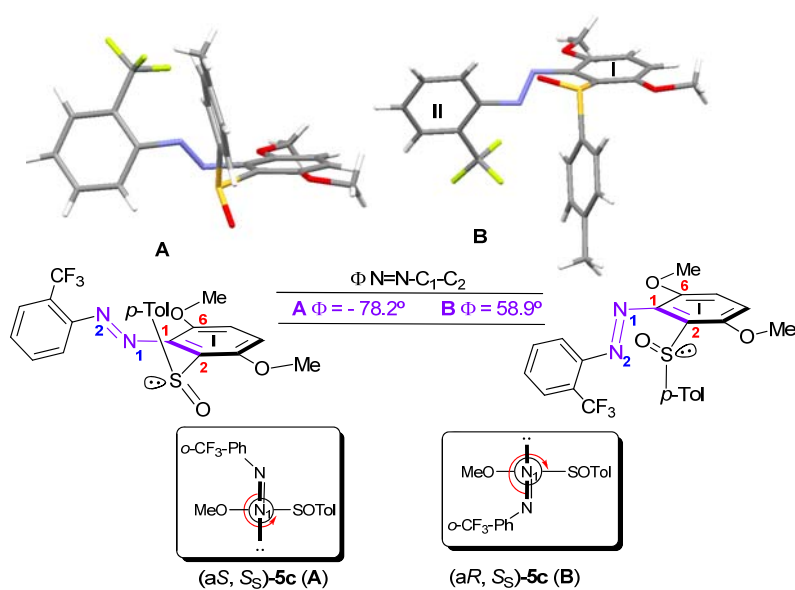
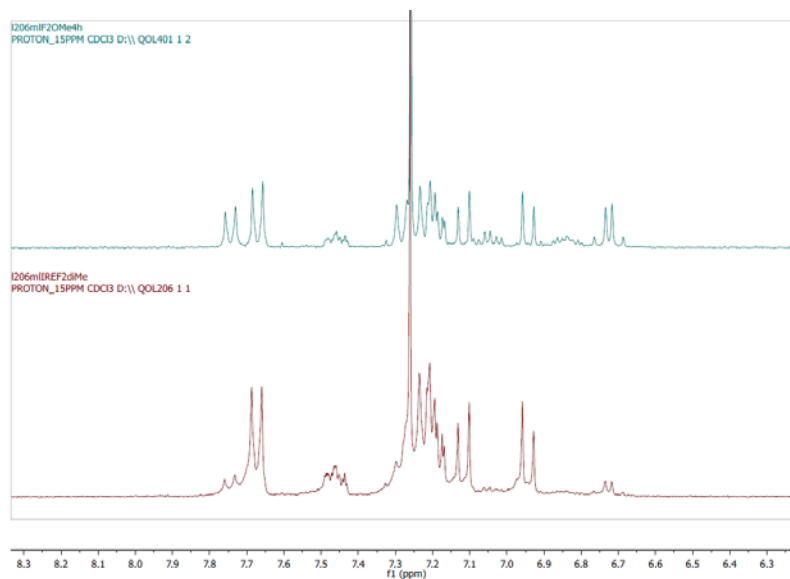


Figura 3.3 21

Como se indicó en el capítulo II **A** y **B** pueden considerarse como dos diastereoconformeros. En sus estructuras de rayos X adoptan configuraciones (aS, SS) y (aR, SS) respectivamente, que corresponden a un eje quiral visible en la estructura de rayos y al azufre estereogénico.

Tras la fotoisomerización de los correspondientes azocompuestos **74d-f** los espectros de ^1H -RMN mostraban una nueva familia de señales correspondientes al PSScis en donde se aprecia claramente un apantallamiento de los hidrógenos H4 y H-5 del anillo I, que pasan de estar a un desplazamiento de 7 ppm a 6.7 ppm (Esquema 3.3. 14)



Esquema 3.3. 14

En el ejemplo representado en la ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., que sitúa al anillo aromático II fuera del plano que contiene el grupo azo, el efecto anisotrópico del anillo-II debe notarse sobre el sustituyente SOTol del anillo-I en el conformero *cis*-I, mientras que en el conformero *cis*-II es el grupo OMe contiguo al grupo N=N y el H-4 del anillo-I los que deberían de sufrir este efecto apantallante.

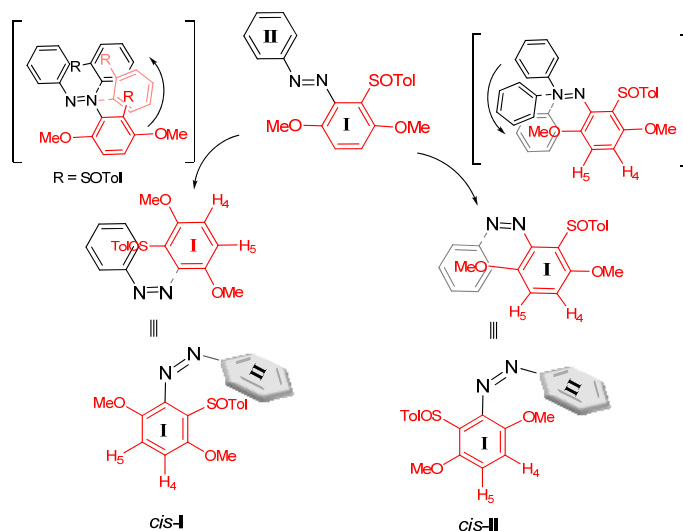
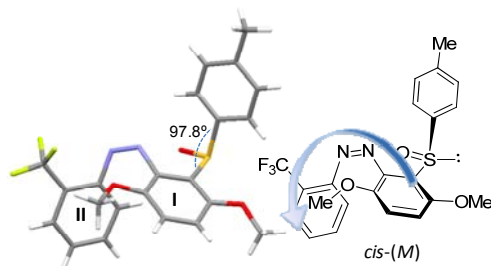
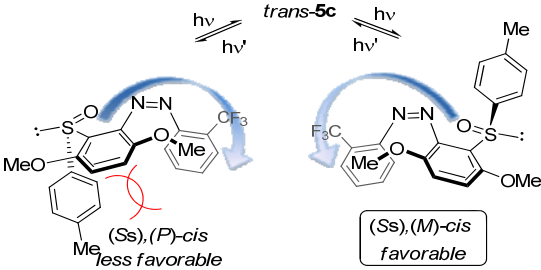


Figura 3.3 22

El análisis por rayos X del isómero *cis* **74d** (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.) mostró que presentaba la estructura característica de los *cis* azobencenos donde los anillos aromáticos I Y II aparecen colocados en planos completamente diferentes formando una quiralidad helicoidal exclusiva M (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Así, el grupo arilo I se situó hacia el borde de la cara del grupo arilo II de manera que alivió la congestión estérica colocando el grupo *o*-CF₃ lejos de la influencia del anillo I. De nuevo, el sulfóxido adopta una conformación fija, para evitar la repulsión electrónica entre el oxígeno sulfinílico y el grupo OMe vecinal en el carbono 3.

Figura 3.3 23. Estructura de rayos X del compuesto **74d**

Esta conformación fija es el origen de la helicidad final M observada para el isómero *cis*-. Como se puede observar en la  ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. la formación del enantiómero *cis* P sería menos favorable ya que enfrentaría al grupo *p*-tol y al grupo *o*-CF₃-Ph II.

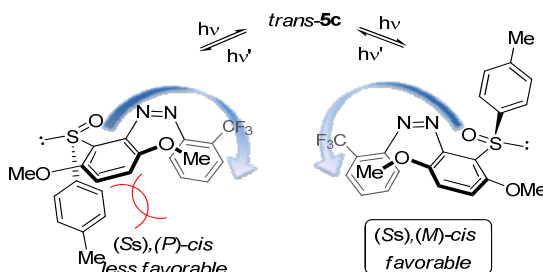


Figura 3.3 24

Para tener una mayor evidencia experimental de la presencia de los atropoconformeros *trans* A y B, se analizó el espectro de DC de una muestra enriquecida en *trans*-74d. La disolución inicial de *trans* 74d (85/15 *E/Z*, Figura 5 línea azul oscura) se calentó en la oscuridad a 80°C para promover la isomerización *cis-trans* térmica. Tras 1 minuto se alcanzó una muestra enriquecida en *E*-74d (98/2 *E/Z*, Figura 5 línea rosa).

El espectro de DC del azocompuesto 74d a 80 °C (Figura 3.3.25, línea rosa) mostró una banda positiva ancha centrada en 400 nm que estaba desplazada ligeramente hacia el azul y apareció menos intensa ($\Delta\epsilon$ +2.66) que la banda correspondiente al estado inicial (línea azul oscura centrada a 420nm, $\Delta\epsilon$ +6.81) .La segunda banda negativa centrada a 490 nm estaba también desplazada (20nm) con respecto al estado inicial (510 nm) pero presentó una intensidad similar ($\Delta\epsilon$ -1.61).

Al enfriar en la oscuridad esta muestra enriquecida en el isómero *E* se obtuvo un espectro diferente de DC en el cual el cambio más significativo fue la intensidad de la banda negativa centrada a 480 nm que incrementó significativamente su intensidad desde $\Delta\epsilon$ -1.61 a $\Delta\epsilon$ -4.16 (Figura 3.3.25, DC línea verde).

Desde esta muestra enriquecida en el isómero *E* la irradiación a 546 nm dio el PSScis (Figura 3.3.25, DC línea azul clara), y calentando la muestra del PSScis se recuperó el espectro de la muestra enriquecida a 80 °C.

El calentamiento/irradiación fue repetido 5 veces sin la alteración del DC ni del espectro de UV-Vis en este interruptor molecular de tres estados.

Finalmente se recuperó el estado inicial **74d** cuando la solución de la muestra enriquecida *E* se dejó a temperatura ambiente a la luz del sol (**Figura 3.3.25**, DC línea azul oscura).

De la misma manera, varios ciclos térmicos del isómero *E* enriquecido **74d** (calentando hasta 80° y enfriando en la oscuridad hasta *ta*) se repitieron y mostraron curvas similares de DC (mirar **Figura 3.3.26**).

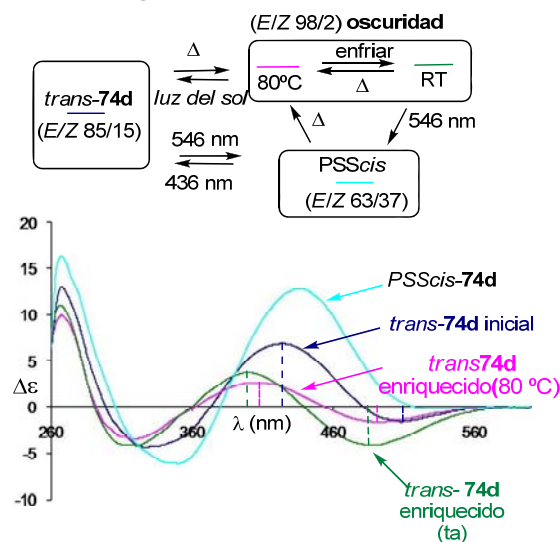


Figura 3.3.25. Espectro de DC de **74d** (10^{-3} DMF). Línea azul oscura: *estado inicial* y PSS*trans*; línea rosa: *trans* enriquecido a 80°C; línea verde: *trans* enriquecido a *ta*; línea azul clara: PSS*cis*.

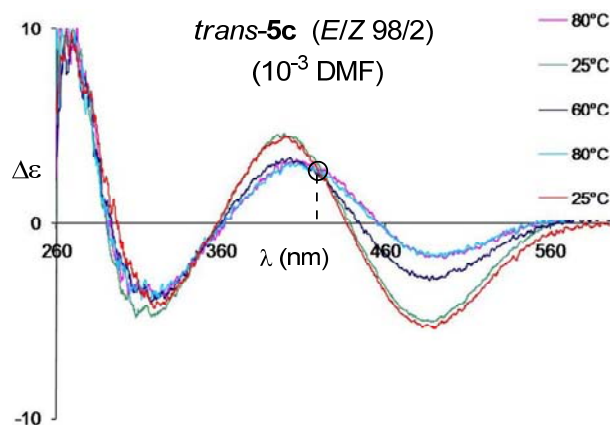


Figura 3.3.26. Cambios térmicos de DC de **74d** (98:2 E/Z). Punto isodicroico a λ 422 nm (círculo negro).

Para tener un soporte mayor de todas estas observaciones se calcularon los espectros teóricos correspondientes a los espectros de DC de los dos atropoconformeros **A** y **B** así como el de los isómeros (*M*) y (*P*)-*cis*-**74d**. El espectro ECD de los conformeros atropoisoméricos (aS, Ss)- *trans*-**74d** (**A**) and (aR, Ss)-*trans*-**5c** (**B**) así como de (*M*) y (*P*)-*cis*-**74d** se simularon basándose en el método de la Teoría del Funcional de la Densidad Tiempo-Dependiente (TDDFT), using the state-of-the-art B3LYP functional,²⁰⁶ and by employing the 6-31G* (or higher) basis set. Los espectros teóricos obtenidos se muestran en la **Figura 3.3.27**. En el caso de los *trans* azobencenos la banda de DC para el *trans* aR se encuentra centrada a 450 nm ($\Delta\epsilon$ +16) (línea rosa) mientras que la banda de DC para el *trans* aS se encuentra centrada a 490 nm ($\Delta\epsilon$ -14) (línea negra). Las bandas de estos atropoconformeros son diferentes, no son exactamente imágenes especulares ya que la del *trans* aR está desplazada hacia el azul con respecto a la del *trans* aS unos 40 nm y además tiene menor intensidad.

²⁰⁶ a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev., B* **1988**, *37*, 785; c) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623; d) T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51–57.

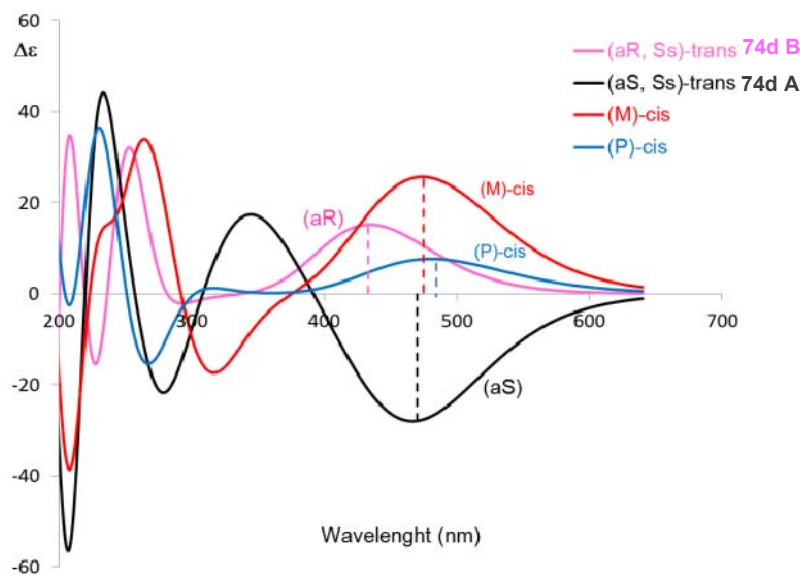


Figura 3.3.27. Espectro de CD teórico de (aS, Ss)-*trans*-**74d** (A) (línea negra), (aR, Ss)-*trans*-**74d** (B) (línea rosa), y (M)-*cis*-**74d** (línea roja).

El estudio experimental térmico *trans*-**74d** mostró que a altas temperaturas la banda positiva centrada a 405 nm tenía una mayor intensidad en valor absoluto que la banda negativa centrada en aproximadamente 487 nm (Figura 5, línea rosa), mientras que a temperatura ambiente la banda negativa aumenta significativamente su intensidad (Figura 5, línea verde). Todas estas evidencias junto con los cálculos teóricos de ambos atroconfórmeros sugirieron que (aR)-*trans*-**74d** (B), que tiene una banda positiva centrada en 450 nm en el DC teórico, debe ser el atropoisómero mayoritario a 80°C mientras que a temperatura ambiente debe existir una mezcla de (aR)-B y (aS)-A *trans*-azocompuestos 50/50.

Los espectros teóricos de (M)-*cis* and (P)-*cis* **74d** (línea roja y azul respectivamente, **Figura 3.3.27**) entre 380nm y 620 nm presentan una banda positiva centrada en 470 nm ($\Delta\epsilon$ +25) para el (M)-*cis* y una centrada a 480 nm con $\Delta\epsilon$ +7 para el (P)-*cis*. En las longitudes de onda entre 380-200 nm el espectro teórico de ECD de (M)-*cis* presenta una banda negativa a 312 nm ($\Delta\epsilon$ -12) y una positiva a 260 nm ($\Delta\epsilon$ +32). En el espectro calculado de ECD para (P)-*cis* aparece una tendencia opuesta con respecto a la hélice M: una banda positiva débil a 310 nm ($\Delta\epsilon$ +1) y una negativa a 260 nm ($\Delta\epsilon$ -14). De acuerdo

con el espectro experimental de DC **Figura 3.3.25** (línea azul clarita) el espectro calculado *cis*-(M) parece ser el que mejor se ajusta.

Con los espectros teóricos entre manos se simuló el espectro de la muestra antes y después de la fotoisomerización (PSS *trans* y PSS *cis*).

Como consecuencia de la diferencia de frecuencia en el máximo de los dos atropoconformeros de *trans* **74d**, el espectro simulado del *trans* puro **74d** (A/B: 50/50, **Figura 3.3.27** (a) línea azul) exhibe la banda del sulfóxido (250nm) y una secuencia de bandas opuestas (una negativa a energías más bajas y otra positiva a energías más altas) en la región entre 400 y 600 nm como se encontró experimentalmente. El espectro teórico para el estado estacionario *cis* enriquecido simulando una mezcla 60:40 de *cis:trans* (aR/aS 1:1) exhibe una banda positiva en la región espectral de 600-400nm. La coincidencia cualitativa con la simulación teórica es muy buena (**Figura 3.3.27**).

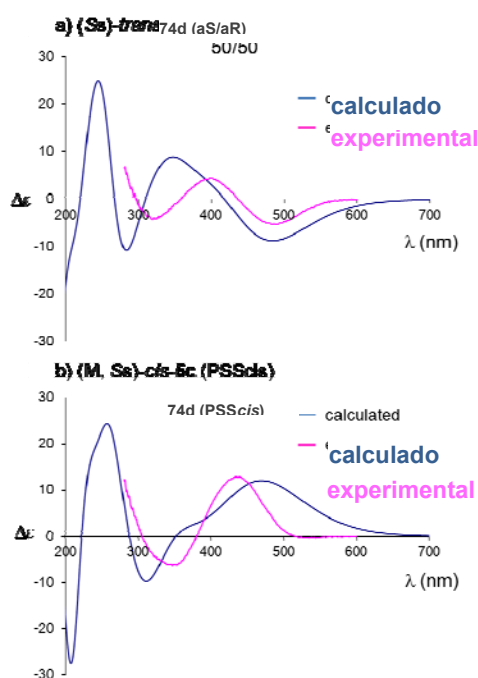


Figura 3.3.27. Espectro de DC calculado de: a) *trans*-**74d** (mezcla 50/50 aR/aS (línea azul); b) PSS*cis* (línea azul). Se muestran los datos experimentales para comparar con los teóricos (línea rosa).

Se ha calculado la estabilidad relativa de los atropoconformeros (*aS*, *Ss*)-*trans*-**74d** (**A**) y (*aR*, *Ss*)-*trans*-**74d** (**B**) así como la de los dos helímeros (*M*)-*cis*-**74d** and (*P*)-*cis*-**74d**. Los isómeros *trans*- son más estables que ambos isómeros *cis*- (más de 8 Kcal/mol) (*Error! No se encuentra el origen de la referencia.*). El atropoconformero *aS-transA* ha resultado ser un poco más estable que el atropoconformero *aR-transB*. La energía calculada para las helices isómeras *M* y *P-cis*, corrobora la ausencia de la hélice *P* tras el proceso de fotoisomerización, ya que la diferencia de energía entre ambos isómeros ($\Delta G = 8.3$ Kcal/mol) justifica la presencia de la hélice *M-cis* como único diastereoisómero como producto.

Tabla 3.3. 4. Energías libres relativas y poblaciones de todos los isómeros *trans*- y *cis*-**74d**

Isomero	ΔG (Kcal/mol) ^a	P [%] ^b	P [%] ^c
<i>aS-trans</i>	0.0	69.7	
<i>aR-trans</i>	0.5	30.3	
(<i>M</i>)-<i>cis</i>	8.3	0.0	100
(<i>P</i>)-<i>cis</i>	16.6	0.0	0

^[a]Energías libres relativas. ^[b,c]Porcentaje de población ^[b] todos los isómeros ^[c]isómeros *cis*.

3.3.3-ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE LOS AZOBENCENOS **54d**, **64d** y **74e** COMO AGENTES DE DOPAJE EN CRISTALES LÍQUIDOS.

Se estudió el comportamiento de los compuestos **54d** y **64d** y **74e** como agentes de dopaje en cristales líquidos. Se eligieron estos compuestos ya que eran los que habían presentado un cambio más significativo tras la fotoisomerización en sus espectros de DC. En la *Error! No se encuentra el origen de la referencia.* se encuentran las concentraciones de **54d** y **64d** así como los valores del poder rotatorio helicoidal β

obtenidos para los *trans*-azo derivados y para sus respectivos estados fotoestacionarios. Se empleó como fase nemática la E7.

Los compuestos sulfinil enantiopuros **54d** and **64d** presentaron valores de β de $-39.5 \mu\text{m}^{-1}$ y $-16.4 \mu\text{m}^{-1}$ respectivamente. Tras irradiar a 365 nm dichos valores decrecieron en valor relativo (β (**54d**) $-26.4 \mu\text{m}^{-1}$ y β (**64d**) $-7.9 \mu\text{m}^{-1}$). Al irradiar a 436 nm revirtieron a -34.7 y $-15.9 \mu\text{m}^{-1}$ respectivamente. Ambos azobencenos enantiopuros mostraron un sentido negativo del giro del empaquetamiento colestérico inducido por el centro estereogénico [S(S)]-*p*-tolilsulfinilo. En algunos alquil-arilsulfóxidos medidos en la fase nemática E7 ya había sido descrita la relación entre valores negativos de β y la configuración del átomo estereogénico de azufre [S(S)]-,²³ pero no se habían realizado estudios con sulfóxidos bisarílicos.

De nuevo, se obtuvieron mejores resultados para los 3-sulfinil azoderivados que en el caso en el que el sulfóxido se sitúa en la posición C-2 del anillo aromático del azocompuesto ya que el valor relativo β fue mayor en el caso del compuesto **54d** que en el del compuesto **64d**.

Tabla 3.3. 5 Poder rotatorio helicoidal (β) de los agentes dopantes enantiopuros **54d** y **64d** en E7 para la configuración *trans* y los estados fotoestacionarios tras la irradiación a 365 y 436 nm.

Dopante	$\beta (\mu\text{m}^{-1})^a$		
	<i>E</i>	PSS (λ 365 nm)	PSS (λ 436 nm)
54d	-39.5	-26.4	-34.7
64d	-16.4	-7.9	-15.9

^a $\beta = (p \cdot c \cdot ee)^{-1}$, donde *p* es el grado de inclinación, *c* es la fracción molar del dopante y *ee* es el exceso enantiomérico.

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** podemos los valores del poder rotatorio helicoidal β obtenidos para los *trans*-azo derivados y para sus respectivos estados fotoestacionarios del compuesto **74e** Como fase nemática se utilizó en principio la E7 pero los valores difirieron más en MBBA. El compuesto sulfinil enantiopuros **74e** presentó un valor de β en MBBA de $56 \mu\text{m}^{-1}$. Tras irradiar a 546 nm el

valor decreció (β (**74e**) $34 \mu\text{m}^{-1}$). Al irradiar a 436 nm revirtió a 56. El azobenceno enantiopuro mostró un sentido positivo del giro del empaquetamiento colestérico inducido por el centro estereogénico [S(S)]-*p*-tolilsulfinilo. En este caso no se mantiene la correlación entre los valores negativos de β y la configuración [S(S)]-.

Tabla 3.3. 6. Poder rotatorio helicoidal (β) del dopante enantiopuro **74e** en E7 y MBBA para la configuración *trans* y los estados fotoestacionarios tras la irradiación a 546 y 436 nm.

Fase nemática	<i>E</i>	β (μm^{-1}) ^a	
		PSS (λ 546 nm)	PSS (λ 436 nm)
E7	34	28	32
MBBA	56	34	56

^a $\beta = (p \cdot c \cdot ee)^{-1}$, donde *p* el grado de inclinación, *c* es la fracción molar del dopante y *ee* es el exceso enantiomérico.

La presencia de un sulfóxido en un azobenceno produce un incremento significativo en el valor absoluto de β comparado con los valores de β descritos para simples alquil arilsulfóxidos (sobre -10 hasta -1.1 en la fase nemática E7).

4.1. Técnicas y aparatos.

Procedimientos cromatográficos

Cromatografía en capa fina

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de gel de sílice (*Merck*-60 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor. El análisis de las placas se ha llevado a cabo en una lámpara de luz ultravioleta de 254/365 nm y/o utilizando un revelador químico adecuado como el ácido fosfomolibdico, 2,4-dinitrofenilhidracina o permanganato potásico.

Cromatografía en columna

Las cromatografías en columna (cromatografía flash)²⁰⁵ se realizaron con gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM). El eluyente se indica en cada caso, así como las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Los excesos enantioméricos (e.e.) se han determinado por experimentos llevados a cabo a temperatura ambiente, empleando un aparato *Agilent 1100* equipado con un detector de UV-Visible de longitud de onda variable. La columna cromatográfica, el flujo (mL/min) y el eluyente se indica en cada caso, y en todos los casos se ha evaluado previamente en compuesto racémico.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ¹H-RMN ¹³C-RMN y ¹⁹F-RMN fueron realizados a temperatura ambiente en los equipos *Bruker AC-300* (300, 75 y 282.4 MHz, respectivamente) del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid ó *AC-500* (500, 125 y 470.6 MHz, respectivamente) del Servicio Interdepartamental de Investigación (SIdI) de la Universidad Autónoma de Madrid. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el disolvente empleado: CDCl₃ (7.26 y 77.0 ppm). Para los espectros realizados en otros disolventes se indica el disolvente deuterado entre paréntesis en cada caso.

²⁰⁵ W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han registrado en un espectrómetro *Hewlett-Packard HP-5985* usando técnicas de impacto electrónico a 70 eV, FAB+, Electrospray o APCI+ como modo de ionización. Los resultados se expresan en función de la relación masa/carga (m/z) para los picos más importantes y los valores entre paréntesis (%) corresponden a las intensidades relativas respecto al pico base (100%).

Puntos de fusión (P.f.)

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato *GallenKamp* en tubos capilares abiertos.

Rotaciones específicas.

Los valores de rotación óptica ($[\alpha]_D^{20}$) se han medido a temperatura ambiente en un polarímetro *Perkin Elmer 241C*. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (cg/mL) utilizados.

Espectroscopía de UV-Visible y Dicroísmo Circular (DC).

Los espectros de UV-Visible fueron registrados en un espectrómetro *Hewlett Packard 8453 JASCO* Tipo *U-best 560*. Los espectros de dicroísmo circular fueron recogidos en un espectropolarímetro *JASCO* Tipo *J-710*. Las muestras fueron disueltas en THF o CHCl_3 .

Fotoisomerización de los azocompuestos

Para los experimentos de DC y de UV/Vis, la fotoisomerización de los azocompuestos fue llevada a cabo a 20 °C irradiando las disoluciones de azocompuesto contenidas en una cubeta de cuarzo termostática de 0.1 cm, con una lámpara de Xe de 150 W del dicrógrafo.

Para los experimentos de HPLC y RMN la fotoisomerización se llevó a cabo irradiando con una lámpara de Hg de 400 W de alta presión. Para seleccionar las longitudes de onda se utilizaron filtros de interferencia (*Oriel*) de 365 nm, 436 nm y 546 nm. Los estados fotoestacionarios se determinaron monitorizando los cambios de composición con el tiempo, realizando espectros UV a diferentes intervalos hasta que no se

observaron cambios en la proporción relativa de isómeros. La proporción *trans/cis* de los isómeros medida en HPLC se realizó utilizando como punto isobéptico 210 nm.

Fotoisomerización de las muestras de cristales líquidos.

Para los experimentos de cristales líquidos se utilizó una lámpara de Hg/Xe de 150 W de alta presión y filtros de interferencia (*Oriel*).

Los valores de β de las fases colestéricas se determinaron por la versión de lentes del método Grandjean-Cano usando un microscopio estándar Zeiss equipado con una cámara de video JVC video y con un termostato.

4.2. Disolventes, reactivos y condiciones de reacción.

Disolventes

Los disolventes anhidros utilizados (CH_3CN , THF, MeOH y Et_2O) se secaron y almacenaron sobre tamiz molecular 3 ó 4 Å. Previamente el tamiz molecular se activó en microondas (500 W, 2 min) y se secó a presión reducida, repitiendo este proceso dos veces. Dichos disolventes se dejaron reposar en presencia del tamiz activado durante dos semanas antes de su utilización.

Reactivos

Los reactivos comerciales utilizados provienen de la marca *Aldrich*, *Fluka*, *Acros* o *Fluorochem*.

La disolución comercial de *n*-BuLi (2.5 M en hexano, *Aldrich*) se valoró con anterioridad a su uso empleando *N*-pivaloil-*o*-toluidina como indicador.²⁰⁶

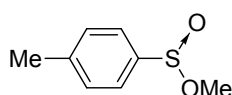
²⁰⁶ J. Suffert, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509-510.

Aislamiento

El término “*proceso estándar de aislamiento*” se refiere a la separación de la fase orgánica, extracción reiterada de la fase acuosa con el disolvente orgánico (CH_2Cl_2 , AcOEt o Et_2O), el secado conjunto de las fases orgánicas con Na_2SO_4 o MgSO_4 y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

4.3 Preparación de los compuestos.

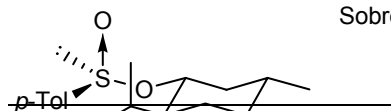
p-Toluenosulfinato de metilo²⁰⁷



Se disuelve el *p*-tolildisulfuro (20 mmol) en una mezcla 1:4 de CH_2Cl_2 : MeOH (0.27 M), a continuación se añade lentamente la *N*-bromosuccinimida (60 mmol) a 0 °C. La evolución de la reacción se controla por cromatografía en placa fina y una vez consumido el sustrato de partida, se añaden 100 mL de CH_2Cl_2 y 100 mL de una disolución saturada de bicarbonato sódico. Después de seguir *el procedimiento estándar de aislamiento*, se obtienen 6.2 g del *p*-toluenosulfinato de metilo, en forma de aceite amarillo, con un 98% de rendimiento.

¹H-RMN δ : 7.53 - 7.28 (sistema AA'BB', 4H), 3.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

(-)-(1*R*,2*S*,5*R*,*S,S*)-*p*-Toluenosulfinato de mentilo²⁰⁸



Sobre una disolución de cloruro de tionilo (300 mL, 4 mol)

²⁰⁷ P. Brownbridge, I. C. Jowett, *Synthesis*, **1988**, 3, 252-254.

²⁰⁸ G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis* **1987**, 2, 173.

en benceno (600 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona lentamente (durante 2 h) la sal sódica del ácido *p*-toluenosulfínico (250 g, 1.4 mol), previamente secada mediante destilación azeotrópica con tolueno. Una vez finalizada la adición, se deja evolucionar la mezcla hasta temperatura ambiente y se destila el azeótropo de benceno y cloruro de tionilo, añadiendo sucesivas cantidades de benceno (3 x 200 mL) para eliminar el cloruro de tionilo y destilando las últimas trazas de éste a presión reducida. Una vez formado el cloruro del ácido, se adiciona éter etílico anhidro (600 mL), apareciendo un precipitado de cloruro sódico. A continuación, sobre el medio de reacción enfriado a 0 °C, se adicionan lentamente (durante 3 h) una disolución de (-)-mentol (221 g, 1.4 mol), en piridina (300 mL) y se deja subir la temperatura, manteniendo la agitación otras 2 h. La hidrólisis de la reacción se efectúa a 0 °C añadiendo agua (600 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de ácido clorhídrico al 20% (2 x 300 mL) y con una disolución saturada de cloruro sódico (200 mL). La disolución etérea se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El aceite amarillento obtenido se disuelve en acetona caliente (400 mL) y sobre esta disolución se añade ácido clorhídrico concentrado (6 mL) y se deja cristalizar a baja temperatura (-20 °C). El precipitado obtenido (agujas blancas) se filtra y se lava con hexano frío y las aguas de cristalización se concentran. Con el concentrado se repiten las operaciones anteriores hasta un total de cuatro veces. El combinado de precipitados obtenidos se recrystaliza de nuevo en acetona, obteniéndose 294 g (72%) de (-)-(1*R*,2*S*,5*R*,*S**S*)-*p*-toluenosulfonato de mentilo.

P.f.: 110-111°C (acetona).

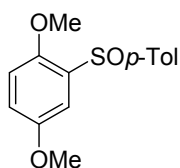
[α]_D²⁰ = -200 (*c* = 2 en acetona). [Bibl.⁴: **[α]_D²⁰** = -202 (*c* = 2 en acetona)].

¹H-RMN δ : 7.59 - 7.32 (sistema AA'BB', 4H, *p*-Tol), 4.12 (dt, *J* = 10.7 y 4.5 Hz, 1H, HCO), 2.42 (s, 3H, *p*-Tol), 2.24-2.20 (m, 1H, mentilo), 2.21-2.03 (m, 1H, mentilo), 1.77-0.80 (m, 7H, mentilo), 0.96, 0.86 y 0.71 (3d, *J* = 6.4, 7.1 y 6.9 Hz, 9H, CH₃CH).

(±)-1,4-Dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno (52)²⁰⁹

²⁰⁹ M. C. Carreño, J. L. García Ruano, J. M. Mata, A. Urbano, *Tetrahedron* **1991**, 47, 605-614.

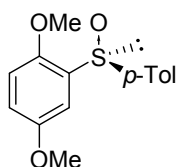
²¹⁰ M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, *Synthesis* **1992**, 651-653.



Sobre una disolución de *n*-BuLi (2.5 M) (11 mL, 27.5 mmol), en 20 mL de THF, bajo atmósfera de argón, se añade a temperatura ambiente una disolución de 1,4-dimetoxibenceno (3.2 g, 23 mmol) en 40 mL de THF. Tras una hora, se enfría la mezcla a -78 °C y se adiciona vía cánula sobre una disolución de *p*-toluenosulfonato de metilo (4.3 g, 25 mmol) en 10 mL de THF, enfriada previamente a -78 °C. Se agita la mezcla a -78 °C durante 2 horas y a continuación, se hidroliza mediante la adición de una disolución saturada de NH₄Cl (50 mL) y se deja alcanzar temperatura ambiente. Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:5), obteniéndose el (±)-1,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno (2.6 g, 48%, sólido blanco).

¹H-RMN δ: 7.58 - 7.56 (AA', 2H, Tol), 7.49 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (BB', 2H, Tol) 6.91 (dd, *J* = 8.8 y 3.1 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.80 y 3.72 (2s, 6H), 2.34 (s, 3H).

(*S,S*)-1,4-Dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno (52)



Sobre una disolución de *n*-BuLi (2.5 M) 18 mL (48 mmol, 1.0 equiv), en 23 mL de THF bajo atmósfera de argón, se añade a temperatura ambiente una disolución de 1,4-dimetoxibenceno (6.2 g, 45 mmol) en 35 mL de THF. Tras una hora, se enfría la mezcla a -78 °C y se adiciona vía cánula sobre una disolución de (-)-(*S,S*)-*p*-toluenosulfonato de mentilo (14.5 g, 49 mmol) en 265 mL de THF, enfriada previamente a -78 °C. Se agita la mezcla a -78 °C durante 2 horas, se hidroliza mediante adición de una disolución saturada de NH₄Cl (50 mL) y se deja alcanzar temperatura ambiente.. Tras el *procedimiento estándar de aislamiento*, con CH₂Cl₂ (3x 50 mL), el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:3), para proporcionar el derivado **282** (10.2 g, 82%, sólido blanco).

$[\alpha]_D^{20} = -21$ (*c* = 1.0, CHCl₃) [Bibl.²¹⁰ ¡Error! Marcador no definido. $[\alpha]_D^{20} = -21$ (*c* = 1.0, CHCl₃)].

¹H-RMN δ: 7.58 - 7.56 (AA', 2H, Tol), 7.49 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (BB', 2H, Tol) 6.91 (dd, *J* = 8.8 y 3.1 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.80 y 3.72 (2s, 6H), 2.34 (s, 3H).

[*S,S*]-5-Bromo-1,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno (63).

Sobre una disolución de [S(S)]-1,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno **52** (1.28 g, 4.64 mmol) en 18.6 mL de CH₃CN, se añade NBS (1.07 g, 6.03 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 h, se elimina el disolvente bajo presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna obteniéndose el [S(S)]-5-bromo-1,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno **63** (1 g, 62%) como un sólido blanco. (Eluyente: AcOEt/hexano 1:4); **P.f.**: 159-160 °C; $[\alpha]_D^{20} = -14$ ($c = 1$ en CHCl₃).

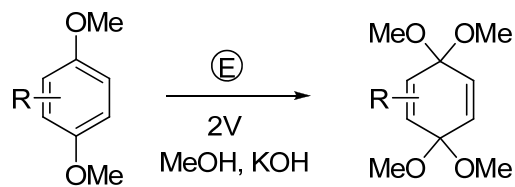
¹H RMN δ 7.56-7.53 (AA', 2H, Tol), 7.50 (s, 1H), 7.22-7.20 (BB', 2H, Tol), 7.04 (s, 1H), 3.93 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.34 (s, 3H, Tol).

¹³C RMN δ 151.2, 149.3, 141.8, 141.7, 133.4, 129.7 (2C), 125.4 (2C), 116.9, 114.4, 107.4, 57.0, 56.4, 21.4.

EM (IE) (m/z): 354 (40), 339 (57), 306 (81), 105 (100), 91 (33).

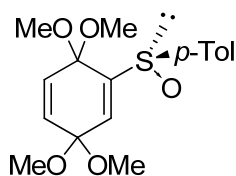
EMAR (IE) Calculada para C₁₅H₁₅O₃SBr (M⁺): 353.9925, encontrada: 353.9907.

Procedimiento general para la síntesis de bisacetales de quinona (53 y 62).

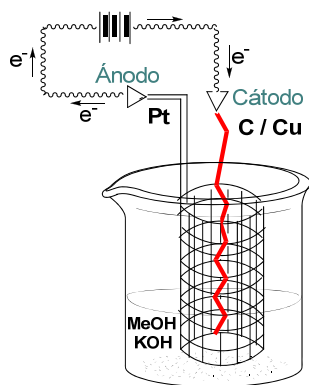


Método A: [S(S)]-3,3,6,6-Tetrametoxi-1-*p*-tolilsulfinil-1,4-ciclohexadieno (**10**).

¡Error! Marcador no definido.



El [S(S)]-1,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno **52** (230 mg, 0.88 mmol) en 100 mL de MeOH a 0 °C, se se oxida anódicamente en una celda electrolítica sencilla utilizando como ánodo una malla cilíndrica de platino (diámetro 5 cm x 5 cm), como cátodo o un hilo de cobre, con un potencióstato AMEL modelo 549, manteniendo la diferencia de potencial en 2 V a temperatura ambiente. Se añade el hidróxido potásico sólido hasta que se observa que el amperímetro indica la intensidad de corriente de 1A. El paso de corriente se mantiene constante hasta que se observa la desaparición total del

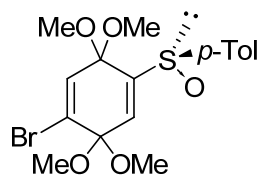


sustrato de partida. Cuando la reacción concluye, la disolución metanólica se evapora bajo presión reducida, se lava con una disolución saturada de NaCl, y se aplica el *procedimiento estándar de aislamiento*. El crudo de reacción resultante se purifica por cromatografía en columna (Eluyente: AcOEt/hexano 1:2) obteniéndose un aceite amarillo (218 mg, 77 %).

¹H RMN δ 7.67-7.64 (AA', 2H, Tol), 7.29-7.26 (BB', 2H, Tol), 7.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 10.5 y 2.7 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.35(s, 6H, OMe), 2.52 (s, 3H, OMe), 2.36 (s, 3H, Tol).

[S(S)]-4-Bromo-3,3,6,6-tetrametoxi-1-*p*-tolilsulfinil-1,4-ciclohexadieno (62).

bromo-
0.51
cátodo



Siguiendo el **Método A**, a partir del [S(S)]-5-1,4-dimetoxi-*p*-tolilsulfinil-benceno **63** (211 mg, mmol) en 100 mL de MeOH, empleando como una barra de grafito (9 mm x 40 mm) a -5 °C,

bajo una intensidad de corriente de 0.1 A. La evolución de la reacción se sigue por resonancia magnética nuclear. Pasadas 2 h se obtiene un aceite incoloro (161 mg, 90%). (AcOEt/hexano 1:2); [α]_D²⁰ = +75 (*c* = 0.86 en CHCl₃).

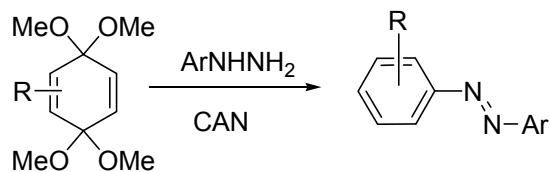
¹H RMN δ 7.63-7.60 (AA', 2H, Tol), 7.27-7.25 (BB', 2H, Tol), 7.18 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.25 (s, 3H, OMe), 2.60 (s, 3H, OMe), 2.38 (s, 3H, Tol).

¹³C RMN δ 150.8, 140.3, 133.6, 130.1, 129.5, 125.3, 118, 112.6, 97.3, 95.2, 51.53, 51.42, 50.25, 21.4.

EM (EI) (*m/z*): 416 (3), 386 (M -30, 8), 356 (100), 323 (10), 291 (33), 232 (31), 183 (44), 139 (27), 105 (33).

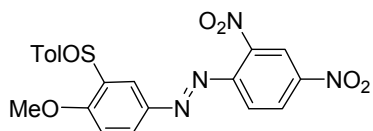
EMAR (EI) Calculada para C₁₇H₂₁O₅BrS (M⁺): 416.0293, encontrada: 416.0295.

Procedimiento general para la síntesis de azobencenos (54 y 64). Método B.



Sobre una disolución del bisacetal de *p*-benzoquinona [S(S)]-**1** o [S(S)]-**6** (1 equiv) en CH₃CN (0.1 M), se añade la correspondiente arilhidracina **2a-e** (1-1.8 equiv) y (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ (CAN) (3-36% mol). Se agita la mezcla resultante a *ta* durante el tiempo indicado en cada caso. En algunos casos el azocompuesto deseado precipita en el medio de reacción, por lo que se filtra purificando las aguas madre mediante columna cromatográfica. Cuando no se produce precipitación, la disolución resultante se concentra a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente indicado en cada caso).

[S(S)]-4-Metoxi-2',4'-dinitro-3-*p*-tolilsulfinilazobenceno (**54a**).



Seguendo el **método B** a partir del bisacetal [S(S)]-**53** (150 mg, 0.44 mmol), 2,4-dinitro-fenilhidracina **49a** (130 mg, 0.66 mmol) y CAN (18 mg, 0.033 mmol) se obtiene el compuesto **54a** (123 mg, 65%)

como un aceite naranja. Tiempo de reacción: 30 min; (CH₂Cl₂/AcOEt 97:3); [α]_D²⁰ = +425 (c = 0.024 en CHCl₃).

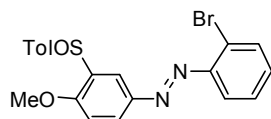
¹H-RMN δ : 8.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (dd, *J* = 8.9 y 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.7 y 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.64-7.61 (AA', 2H, Tol), 7.26-7.23 (BB', 2H, Tol), 6.99 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H, OMe), 2.36 (s, 3H, Tol).

¹³C-RMN δ : 159.4, 148.8, 147.3, 147.2, 141.9, 141.3, 135.5, 130.1, 129.8 (2C), 127.8, 126.9, 125.4 (2C), 122.7, 120.4, 120.2, 111.5, 56.4, 21.4.

EM (APCI, 120 V) (*m/z*): (M+1) 441 (100), 349 (18), 246 (35), 229 (42), 214 (24), 154 (37).

[S(S)]- 2-Bromo-4-metoxi-3-*p*-tolilsulfinilazobenceno (**54b**).

Seguendo el **método B** a partir del bisacetal [S(S)]-**53** (340 mg, 1 mmol), 2-bromo fenilhidracina **49b** (190 mg, 1 mmol) y CAN (10 mg, 0.03 mmol) se obtiene el compuesto



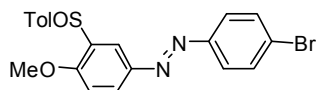
54b (190 mg, 44%) como un aceite rojo. Tiempo de reacción: 3 h; (CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = +570 (c 0.010 en CHCl₃).

¹H RMN δ : 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, 1H, J = 8.8 y 2.4 Hz), 7.73 (dd, J = 7.6 y 1.2 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 8.2 y 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.60 (AA', 2H, Tol), 7.37 (td, J = 8 y 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6 y 1.8 Hz, 1H), 7.26-7.23 (BB', 2H, Tol), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

¹³C RMN δ : 157.9, 149.5, 147.5, 141.8, 141.6, 135.0, 133.7, 131.8, 129.7 (2C), 129.6, 128.0, 126.3, 125.5 (2C), 121.4, 117.8, 111.3, 56.2, 21.4.

EM (APCI, 120V) (m/z): 431 (M⁺+2, 90), 429 (M⁺, 100), 418 (22), 416 (22).

[S(S)]- 4-Bromo 4-metoxi-3-*p*-tolilsulfinil-azobenceno (54c) .



Siguiendo el **método B** a partir del bisacetal [S(S)]-**53** (340 mg, 1 mmol), 2-bromo fenilhidracina **49c** (190 mg, 1 mmol) y CAN (10 mg, 0.03 mmol) se obtiene el compuesto **54c** (257 mg, 60%) como un aceite rojo. Tiempo de reacción: 3 h; (CH₂Cl₂); [α]_D²⁰ = +540 (c 0.010 en CHCl₃).

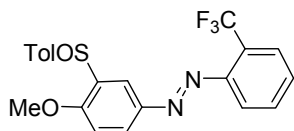
¹H RMN δ : 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.5 y 2.4 Hz, 1H), 7.78-7.75 (AA', 2H), 7.65-7.62 (BB', 2H), 7.62-7.59 (AA', 2H, Tol) 7.24-7.21 (BB', 2H, Tol), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

¹³C-RMN δ : 157.6, 151.2, 147.2, 141.8, 141.6, 135.0, 132.3 (2C), 129.7 (2C), 128.5, 125.5 (2C), 125.2, 124.3 (2C), 118.3, 111.1, 56.1, 21.4.

EM (EI) (m/z): 430 (M⁺+2, 41), 428 (M⁺, 39), 229 (53), 171 (39), 155 (45), 149 (35), 145 (100), 139 (52).

EMAR (EI) Calculada para C₂₀H₁₇N₂O₂BrS (M⁺): 308.0330. Encontrada: 428.01773.

[S(S)]-2'-Trifluorometil-4-metoxi-3-*p*-tolilsulfinilazobenceno (54d).



Siguiendo el **método B**, a partir del bisacetal [S(S)]-**53** (101 mg, 0.29 mmol), 2-(trifluorometil)fenilhidracina **2d** (62.8 mg, 0.36 mmol), y CAN (6.5 mg, 0.012 mmol) se obtiene el

compuesto **54d** (75 mg, 60%) como un sólido naranja. Tiempo de reacción: 22 h. (AcOEt/hexano 1:3); **P.f.** 179-180 °C; $[\alpha]_D^{20} = +277$ ($c = 0.048$ en CHCl_3).

^1H RMN (500 MHz) δ 8.61 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.7$ y 2.4 Hz, 1H), 7.83-7.84 (m, 2H), 7.68-7.69 (m, 1H), 7.66-7.64 (AA', 2H, Tol), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.26-7.24 (BB', 2H, Tol), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H, OMe), 2.39 (s, 3H, Tol).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 158.1, 149.4, 147.5, 141.7, 141.6, 134.9, 132.6, 130.2, 129.8 (2C), 128.4 (c, $J = 31.5$ Hz), 126.5 (c, $J = 5.3$ Hz), 125.4 (2C), 124.8, 124.0 (c, $J = 273.6$ Hz), 123.1, 116.2, 111.5, 56.2, 21.4.

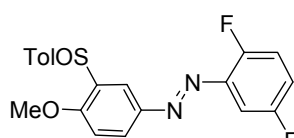
^{19}F RMN (500 MHz) δ -57.6 (s).

EM (IE) (m/z) 418 (52), 402 (85), 370 (10), 295 (10), 245 (86), 229 (100), 197 (52), 171 (18), 145 (88), 105 (35), 84 (81).

EMAR (IE) Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3\text{S}$ (M^+): 418.0949, encontrada: 418.0963.

UV (THF) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (242, 142), (352, 174).

[S(S)]-2',5'-Difluoro-4-metoxi-3-*p*-tolilsulfinilazobenceno (**54e**).



Seguendo el **método B**, a partir del bisacetal [S(S)]-**53** (150 mg, 0.44 mmol), 2,5-difluorofenilhidracina **49e** (115 mg, 0.80 mmol) y CAN (18 mg, 0.033 mmol) se obtiene el compuesto **54e** (156 mg, 94%) como un aceite naranja. Tiempo de reacción: 2.5 h; (AcOEt/hexano 1:5); $[\alpha]_D^{20} = +518$ ($c = 0.016$ en CHCl_3);

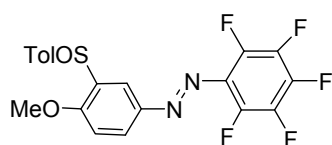
^1H -RMN (500 MHz) δ : 8.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.7$ y 2.4 Hz, 1H), 7.65-7.64 (AA', Tol, 2H), 7.48 (ddd, $J = 9.0, 5.1$ y 3.1 Hz, 1H), 7.24-7.23 (BB', Tol, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H, OMe), 2.32 (s, 3H, Tol).

^{13}C -RMN δ : 158.7 (d, $J = 247$ Hz), 158.0, 156.2 (dd, $J = 254$ y 2.8 Hz), 147.1, 141.6, 141.5, 141.1 (dd, $J = 34.1$ y 5.7 Hz), 134.9, 129.7 (2C), 127.5, 125.4 (2C), 120.0, 118.5 (dd, $J = 25.6$ y 8.5 Hz), 117.8 (dd, $J = 22.7$ y 8.5 Hz), 111.2, 104.0 (d, $J = 25.6$ Hz), 56.1, 21.3.

^{19}F RMN δ -117.5 (m), -129.0 (m).

EM (IE) (m/z): 386(28.5), 370(100), 279(19), 257(9), 229(87), 139(19), 113(49), 63(22).

EMAR (IE) Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_2\text{S}$: M^+ 386.0888, encontrada 386.0901.

[S(S)]-2',3',4',5',6'-Pentafluoro-4-metoxi-3-*p*-tolilsulfinilazobenceno (54f).

Siguiendo el **método B**, a partir del [S(S)]-**53** (150 mg, 0.44 mmol), 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidrazina **49f** (118 mg, 0.58 mmol) y CAN (18 mg, 0.033 mmol) se obtiene el compuesto **54f** (170 mg, 87%) como un sólido naranja. Tiempo de reacción: 2 h. (AcOEt/hexano 1:5); **P.f.**: 170-171 °C. $[\alpha]_D^{20} = +285$ ($c = 0.020$ en CHCl_3).

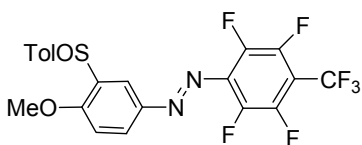
^1H -RMN δ : 8.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.9$ y 2.4 Hz, 1H), 7.63-7.61 (AA', 2H, Tol), 7.25-7.23 (BB', 2H, Tol), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H, OMe), 2.36 (s, 3H, Tol).

^{13}C -RMN δ : 158.8, 147.7, 143.0-142.7 y 139.6-139.3 (dm, $J = 257.8$ Hz, 2C), 141.8, 141.6, 139.6-139.3 y 136.5-136.0 (dm, $J = 247.3$ Hz), 135.5, 129.7 (2C), 128.7, 128.5-128.2 (m), 125.6 (2C), 119.1, 111.2, 56.3, 21.4.

^{19}F RMN (500 MHz) δ -150.1-(-150.2) (m), -153.2 (t, $J = 21.2$ Hz), -162.3-(-162.4)(m).

EM (IE) (m/z): 440 (M^+ , 41), 423 (100), 392 (25), 317 (12), 261 (11), 229 (59), 197 (78), 167 (51), 149 (97), 105 (82), 76 (49).

EMAR (IE) Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_5\text{S}$: M^+ 440.0618. encontrada 440.0623.

[S(S)]-2',3',5',6'-Tetrafluoro-4'-trifluorometil-4-metoxi-3-*p*-tolilsulfinilazobenceno (54g).

Siguiendo el **método B**, a partir del [S(S)]-**53** (180 mg, 0.53 mmol), 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilfenilhidracina **49g** (178 mg, 0.72 mmol) y CAN (17 mg, 0.032 mmol) se obtiene el compuesto **54g** (180 mg, 69%) como un sólido naranja. Tiempo de reacción: 2 h. (AcOEt/hexano 1:5); **P.f.**: 145-146

$^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +272$ ($c = 0.011$ en CHCl_3).

^1H -RMN δ : 8.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.7$ y 2.4 Hz, 1H), 7.63-7.61 (AA', 2H, Tol), 7.25-7.22 (BB', 2H, Tol), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H, OMe), 2.35 (s, 3H, Tol).

^{13}C -RMN δ : 159.4, 147.7, 147.2-147.0 y 143.1-142.7 (dm, $J = 208.7$ Hz), 142.2-141.6 y 137.9-137.6 (dm, $J = 212.9$ Hz), 141.9, 141.4, 135.8, 135.2 (t, $J = 8.5$ Hz), 129.9 (2C), 129.6, 125.5 (2C), 120.7 (c, $J = 275.4$ Hz), 119.2, 111.3, 110.2-108.6 (m), 56.3, 21.4.

^{19}F RMN (500 MHz) δ -149.5- (-149.6) (m), -140.5- (-140.7) (m), -56.1 (t, $J = 21.2$ Hz).

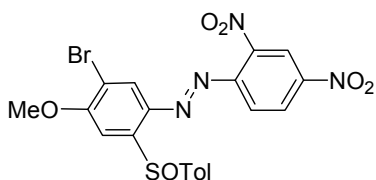
EM (IE) (m/z): 490(47), 473(100), 442(22), 367(16), 261(10), 229(45), 197(79), 139(75), 105(81), 84(43).

EMAR (IE) Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_7\text{S}$: M^+ 490.0566, encontrada 490.0586.

UV (THF) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (225, 365), (20000, 20500).

[S(S)]-5-Bromo-4-metoxi-2',4'-dinitro 2-*p*-tolilsulfinilazobenceno (**64a**).

Seguendo el **método B**, a partir del bisacetal [S(S)]-**62** (100 mg, 0.24 mmol), 2, 4-dinitrofenilhidracina **49a** (74 mg, 0.37 mmol) y



CAN (20 mg, 0.036 mmol), se obtiene el compuesto **64a** (95 mg, 76%) como un sólido rojo. Tiempo de reacción: 20 min. (AcOEt/hexano 1:4); P.f. 230 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -500$ (c

$= 0.044$ en CHCl_3).

^1H RMN δ 8.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.47-7.43 (AA', 2H, Tol), 7.20-7.17 (BB', 2H, Tol), 4.15 (s, 3H, OMe), 2.32 (s, 3H, Tol).

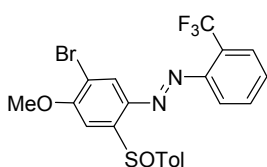
^{13}C RMN δ 161.4, 149.0, 148.3, 147.8, 142.3, 142.2, 141.8, 130.2, 127.9, 125.7, 122.9, 120.4, 120.2, 116.1, 106.6, 57.5, 21.4.

EM (IE) (m/z): 522 (36), 520 (14), 440 (33), 411 (14), 381 (35), 139 (92), 91 (100).

EMAR (IE) Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_6\text{S}$ (M^+): 517.9896, encontrada: 517.9903.

[S(S)]-5-Bromo-2'-trifluorometil-4-metoxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno (**64d**).

Sobre una disolución del bisacetal [S(S)]-**62** (32 mg, 0.08 mmol) en CH_3CN (0.7 mL),



se añade 2-(trifluorometil)fenilhidracina **69d** (14.7 mg, 0.083 mmol). La mezcla resultante se calienta a 80 $^{\circ}\text{C}$.

Tiempo de reacción: 3 días. El tratamiento de la reacción es el mismo que en el **método B**. El crudo de la reacción se purifica por preparativa. (Eluyente: AcOEt/hexano 2:3). Se obtiene el compuesto **14d** (20 mg, 53%) como un sólido naranja.; **P.f.** 189-190 °C; $[\alpha]_D^{20} = -222$ ($c = 0.027$ en CHCl_3).

^1H RMN (500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52-7.50 (AA', 2H, Tol), 7.16-7.15 (BB', 2H, Tol), 4.12 (s, 3H, OMe), 2.30 (s, 3H, Tol).

^{13}C RMN δ 159.9, 149.0, 147.8, 142.5, 141.8, 141.7, 132.6, 131.1, 130.1 (2C), 129.0 (c, $J = 31.3$ Hz), 126.88 (c, $J = 2.7$ Hz), 125.5 (c, $J = 123.8$ Hz), 121.8, 116.4, 115.9, 105.9, 57.3, 21.37.

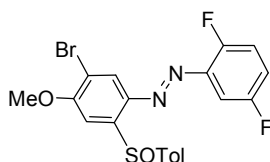
^{19}F RMN (500 MHz) δ -57.5 (s).

EM (IE) (m/z): 496 (26), 389 (47), 228 (100), 213 (71), 185 (51), 145 (64), 91 (34), 69 (46), 57 (58).

EMAR (IE) Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (M^+): 496.0068, encontrada: 496.0055.

[S(S)]-5-Bromo-2',5'-difluoro-4-metoxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno (**64e**).

Seguendo el **método B**, a partir del bisacetal [S(S)]-**62** (50 mg, 0.12 mmol), 2,5-difluorofenilhidracina **49e** (19 mg, 0.13 mmol) y CAN (20 mg, 0.036 mmol) se obtiene el compuesto **64e** (42 mg, 75%) como un sólido amarillo. Tiempo de reacción: 1 día. (Eluyente: CH_2Cl_2); **P.f.** 219-220 °C; $[\alpha]_D^{20} = -120$ ($c = 0.015$ en CHCl_3).



^1H RMN (500 MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50-7.548 (AA', 2H, Tol), 7.29 (ddd, $J = 9.3, 6.1, \text{ y } 3.2$ Hz, 1H), 7.25 (td, $J = 9.7$ y 4.7 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.17-7.15 (BB', 2H, Tol), 4.12 (3H, s, OMe), 2.30 (3H, s, Tol).

^{13}C RMN δ 159.8, 158.9 (dd, $J = 247$ y 5.6 Hz), 156.6 (dd, $J = 256$ y 2.7 Hz), 146.7, 142.7, 141.8 (2C), 140.0, 130.1, 125.8, 123.5, 119.7 (dd, $J = 25.1$ y 8.3 Hz), 118.4 (dd, $J = 22.6$ y 8.6 Hz), 115.6, 106.5, 104.3 (d, $J = 25.2$ Hz), 57.3, 21.4.

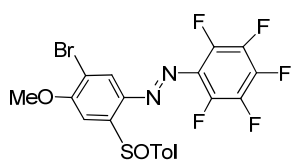
^{19}F RMN δ -116.7 (m), -127.6 (m).

EM (IE) (m/z): 464 (77), 359 (55), 185 (33), 139 (44), 91 (59), 77 (34).

EMAR (IE) Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (M^+): 464.0006, encontrada: 464.0007.

[S(S)]-5-Bromo-2',3',4',5',6'-pentafluoro-4-metoxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno (**64f**).

Seguendo el **método B**, a partir del bisacetal [S(S)]-**62** (53 mg, 0.10 mmol), 2,3,4,5,6-



pentafluorofenilhidracina (31 mg, 0.16 mmol) y CAN (20 mg, 0.036 mmol) se obtiene el compuesto **64f** (42 mg, 64%) como un sólido naranja. Tiempo de reacción: 4 h; **P.f.** 202-203 °C; $[\alpha]_D^{20} = -413$ ($c = 0.046$ en CHCl_3).

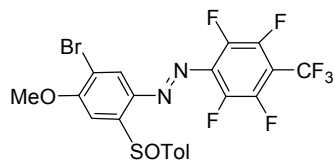
^1H RMN δ 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50-7.46 (AA', 2H, Tol), 7.20-7.16 (BB', 2H, Tol), 4.14 (s, OMe, 3H), 2.32 (s, 3H, Tol).

^{13}C RMN δ 161.2, 148.8, 143.2 (m), 142.3, 142.2, 141.9, 139.6 (m), 136.5 (m), 129.8 (2C), 125.9, 125.8, 122.7 (2C), 119.3, 115.7, 107.2, 106.3, 57.47, 21.4; **^{19}F RMN** δ : -148.4-(-148.5) (m), -139.6-(-139.9) (m), -161.4-(-161.6) (m).

EM (IE) (m/z): 554 (51), 505 (27), 462 (76), 337 (90), 213 (100), 185 (76), 139 (47), 91 (66).

EMAR (IE) Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{BrF}_5\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (M^+): 517.9723, encontrada: 517.9742.

[S(S)]-5-Bromo-2',3',5',6'-tetrafluoro-4'-trifluorometil-4-metoxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno (64g).



Seguendo el **método B**, a partir del bisacetal [S(S)]-**62** (46 mg, 0.11 mmol), 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilfenilhidracina **49g** (39 mg, 0.16 mmol) y CAN (20 mg, 0.036 mmol) se obtiene el compuesto

64g (46 mg, 73%) como un sólido naranja. Tiempo de reacción: 20 h. (Eluyente: CH_2Cl_2); **P.f.** 187 °C; $[\alpha]_D^{20} = -423$ ($c = 0.026$ en CHCl_3).

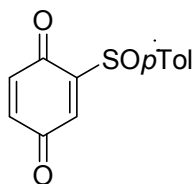
^1H RMN δ 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50-7.47 (AA', 2H, Tol), 7.19-7.17 (BB', 2H, Tol), 4.14 (s, 3H, OMe), 2.32 (s, 3H, Tol).

^{13}C RMN δ 161.2, 148.8, 142.3, 142.0, 130.0 (2C) 129.7, 125.9, 125.5 (2C), 122.8, 119.4, 115.8, 107.4, 107.2, 106.3, 57.3, 21.3.

^{19}F RMN δ -56.2 (t, $J = 21.5$ Hz, 3F), -139.6-(-139.9) (m, 2F), -148.0-(-148.2) (m, 2F).

EM (IE) (m/z): 504 (52), 455 (16), 413 (59), 337 (68), 213 (90), 185 (46), 149 (42), 91 (61).

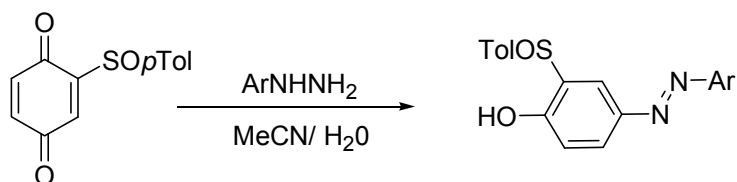
EMAR (IE) Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{BrF}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (M^+): 567.9691, encontrada: 567.9711.

2-(*p*-Tolilsulfinil)-1,4-benzoquinona (**67**).²¹¹

Sobre una disolución del 1,4-dimetoxi-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno **67** (9.3 g, 38 mmol, 1.0 equiv) en MeCN (200 mL), se adiciona a temperatura ambiente una disolución de nitrato cérico amónico (CAN) (51 g, 92 mmol, 2.4 equiv) en H₂O (200 mL). Se agita la mezcla durante 10 min y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), y tras el *procedimiento estándar de aislamiento*, el producto se purifica por cristalización en Et₂O (8.7g, 94%, agujas rojas).

$[\alpha]_D^{20} = +1100$ ($c = 1.0$, CHCl₃). [Bibl:⁴³² $[\alpha]_D^{20} = +1100$ ($c = 1.0$, CHCl₃)].

¹H-RMN δ : 7.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.66 y 7.30 (sistema AA'BB', 4H), 6.80 (dd, $J = 10.2$ y 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

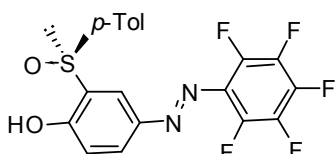
Método C: Síntesis de 4-hidroxi-2-*p*-tolilsulfinil azobencenos.

Sobre una disolución de la 2-*p*-tolilsulfinil-1,4-benzoquinona **67** (1 equiv) y en una mezcla de MeCN/H₂O (1:1), se adiciona CAN (2.4 equiv) y a continuación la correspondiente arilhidracina (1.1 - 2.4 equiv) en pequeñas porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se mantiene durante el tiempo indicado en cada caso a 0 °C. El azobenceno deseado

²¹¹ M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, *Synthesis* **1992**, 651-653.

precipita en el medio de reacción y se separa por filtración o bien, se elimina el disolvente a presión reducida, y se aplica el *procedimiento estándar de aislamiento*. El residuo se purifica por cromatografía en columna.

[S(S)]- 2',3',4,4',5',6'-Pentafluoro-4-hidroxi-3- *p*-tolilsulfinilazobenceno (68f).



Siguiendo el **método C**, a partir de *p*-benzoquinona **68f** (31.4 mg, 0.13 mmol), de CAN (168 mg, 0.31 mmol) en 2.5 mL de una mezcla MeCN/H₂O (1:1) (0.1 M) y 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina **263** (60 mg, 0.31 mmol), se obtiene **68f** que precipita en el medio de reacción. Tras una filtración se obtiene el compuesto **68f** como un sólido rojo (30 mg, 55%). Tiempo de reacción 10 min.

$[\alpha]_D^{20} = -114$ ($c = 0.022$ en CHCl₃).

P.f.: 83-84 °C (AcOEt/hexano).

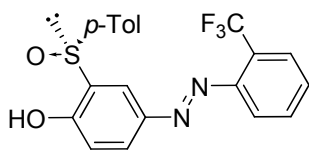
¹H-RMN δ: 11.23 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.9$ y 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.66-7.33 (sistema AA'BB', 4H), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

¹³C-RMN δ: 163.6, 146.2, 145.8-145.4 y 142.5-141.9 (dm, $J = 244.6$ Hz), 143.0 (2C), 142.9-142.7 y 139.7-139.3 (dm, $J = 252.4$ Hz, 2C), 139.9, 139.7-139.3 y 136.5-136.1 (dm, $J = 245.3$ Hz, 2C), 130.5 (2C), 130.4-130.2 (m), 127.5, 125.1 (2C), 122.3, 120.5, 21.4.

EM (IE) m/z : 426 (M^+ , 100), 305 (12), 231 (59), 167 (36), 139 (68), 91 (59).

EMAR (IE) Calculada para C₁₉H₁₁N₂O₂F₅S [M]⁺: 426.0461, encontrada: 426.0450.

[S(S)]- 2'- Trifluorometil-4-hidroxi-3- *p*-tolilsulfinilazobenceno (68d).



Siguiendo el **método C**, la reacción a partir de *p*-benzoquinona **67** (100 mg, 0.41 mmol), de CAN (536 mg 0.98 mmol) en 2 mL de una mezcla MeCN/H₂O (1:1) (0.2 M) y *o*-trifluorofenilhidracina **68d** (81 mg, 0.47 mmol), da

lugar tras purificación del residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt/hexano, 1:4), a 36 mg (22%) de **306** como un sólido morado. Tiempo de reacción: 10 min.

$[\alpha]_D^{20} = -290$ ($c = 0.014$ en CHCl_3).

P.f.: 167-168 °C (AcOEt/hexano).

$^1\text{H-RMN}$ δ : 11.08 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.9$ y 2.3 Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66-7.32 (sistema AA'BB', 4H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

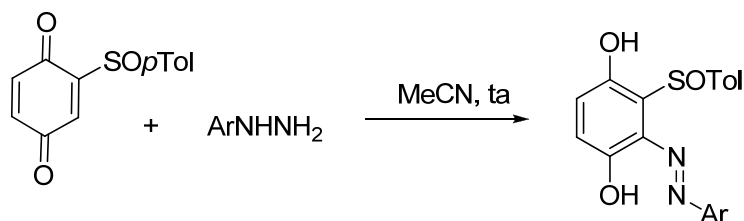
$^{13}\text{C-RMN}$ δ : 162.5, 149.2, 145.9, 142.8, 140.1, 132.5, 130.4 (2C), 130.3, 128.7 (c, $J = 270.0$ Hz), 128.3 (c, $J = 30.5$ Hz), 127.8, 126.6 (c, $J = 4.7$ Hz), 125.8 (c, $J = 4.7$ Hz), 124.9 (2C), 122.1, 120.3, 116.1, 21.4.

EM (EI) m/z (%): 404 (M^+ , 82), 388 (22), 231 (100), 215 (41), 145 (64), 91 (46).

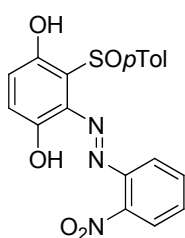
EMAR (EI) Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3\text{S}$ $[M]^+$: 404.0806, encontrada: 404.0800.

UV (Cloroformo) $[\lambda$ (nm), ϵ (l/mol cm)]: (242, 142), (352, 174).

Procedimiento general para la síntesis de dihydroxi sulfinilazobencenos a partir de [S(S)]-2-*p*-tolilsulfinil benzoquinona. Método D.



Sobre una disolución de la arilhidracina **49a-d** (1 equiv) en CH_3CN (0.2 M) se añade a temperatura ambiente una disolución de [S(S)]-2-*p*-tolilsulfinilbenzoquinona (2 equiv) en CH_3CN (0.07 M) con la ayuda de un perfusor (velocidad indicada en cada caso) durante 24 h. La evolución de la reacción se controla por cromatografía en placa fina y una vez completada la reacción, se añade agua y se sigue el *procedimiento estándar de aislamiento*. El crudo se purifica por cromatografía en columna (eluyente indicado en cada caso).

[S(S)]-3,6-Dihidroxi-2'-nitrofenil-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno (70a).

Siguiendo el **método D**, a partir de la 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina **a** (52 mg, 0.33 mmol) disuelta en 1.6 mL de CH₃CN y la [S(S)]-**67** (164 mg, 0.67 mmol) disuelta en 10 mL de CH₃CN (velocidad: 5 µL/min) se obtiene el compuesto **70a** (23 mg, 37%) como un sólido rojo. (AcOEt/hexano 1:6); **P.f.**: 173-174°C; $[\alpha]_D^{20} = -424$ ($c = 0.0021$ en CHCl₃).

¹H RMN δ 14.6 (s, 1H), 11.9 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.5$ y 1.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.3$ y 1.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.3$ y 1.2 Hz, 1H), 7.71-7.68 (AA', 2H, Tol), 7.43 (ddd, $J = 8.5$, 7.3 y 1.3 Hz, 1H), 7.29-7.27 (BB', 2H, Tol), 7.08 y 6.90 (AB, $J = 9.8$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

¹³C RMN δ 164.1, 156.0, 155.7, 142.9, 142.0, 140.7, 140.5, 135.0, 134.3, 130.5 (2C), 128.2, 127.4, 126.0, 125.9 (2C), 117.7, 115.1, 21.4.

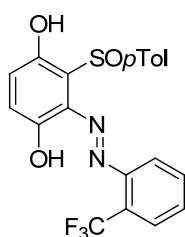
EM (EI) (m/z): 91 (84), 111 (35), 139 (92), 181 (10), 227 (24), 259 (62), 278 (12), 349 (13), 381 (11), 397 (8).

EMAR (EI) Calculada. para C₁₉H₁₅N₃O₅S: M⁺ 397.0732, encontrada 397.0718.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (242, 766), (372, 275), (533, 1799).

[S(S)]-2'-Trifluorometil-3,6-dihidroxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno

Sobre una disolución de [S(S)]-**nº** (50 mg, 0.2 mmol) en CH₃CN (0.2 mL) se añade a temperatura ambiente la 2-(trifluorometil)fenilhidracina **d** (37 mg, 0.2 mmol). Tras 5 minutos se añade agua al medio de reacción y se extrae con AcOEt (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan con MgSO₄ y se concentran en el rotavapor. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna de sílice (AcOEt/hexano 1:3) obteniendo el compuesto **70d** (31 mg, 36%) como un sólido rojo y [S(S)]-2-*p*-Tolilsulfinilhidroquinona **69** (34 mg, 60%) como un sólido marrón.

[S(S)]-2'-Trifluorometil-3,6-dihidroxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno (70d).

P.f. 124-126 °C; $[\alpha]_D^{20} = +179$ ($c = 0.0034$ en CHCl₃).

¹H RMN δ 12.18 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.67-7.64 (AA', 2H, Tol),

7.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26-7.24 (BB', 2H, Tol), 7.08 y 7.04 (AB, $J = 9.4$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

^{13}C RMN δ 154.1, 147.2, 146.4, 142.5, 141.0, 133.1, 132.6, 131.2, 130.4 (2C), 128.3, 127.3 (c, $J = 31.4$ Hz), 127.0 (c, $J = 5.5$ Hz), 126.5 (c, $J = 274.0$ Hz), 126.3 (c, $J = 5.5$ Hz), 125.8 (2C), 123.5, 116.8, 21.4.

EM (IE) (m/z): 420 (M^+ , 35), 402 (38), 311 (18), 282 (50), 257 (32), 229 (19), 201 (13), 173 (17), 145 (88), 109 (66), 91 (58).

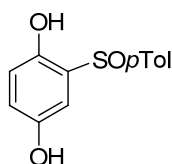
EMAR (IE) Calculada. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$: M^+ 420.0755, encontrada 420.0747.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (243, 16373), (351, 9936), (465, 5072).

[S(S)]-2-*p*-Tolilsulfinilhidroquinona (69).

P.f. 58-60 °C; $[\alpha]_D^{20} = -32$ ($c = 0.043$ en acetona).

^1H RMN (Acetona- d_6) δ 7.63-7.60 (AA', 2H, Tol), 7.31-7.29 (BB', 2H, Tol), 7.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.7$ y 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H);

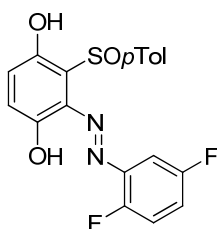


^{13}C RMN (Acetona- d_6) δ : 151.3, 147.8, 141.9, 141.6, 129.9 (2C), 129.6, 125.4 (2C), 119.8, 117.7, 110.4, 20.6;

EM (IE) (m/z) 248 (100), 232 (64), 216 (38), 200 (42), 156 (28), 112 (67), 91 (61).

EMAR (IE) Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ [M] $^+$: 248.0507, encontrada 248.0501.

[S(S)]-2',5'-Difluoro-3,6 dihidroxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno (70e).



Siguiendo el **método D**, a partir de la 2,5-difluorofenilhidracina **49e** (55 mg, 0.38 mmol) disuelta en 1.9 mL de CH_3CN y la [S(S)]-**67** (187 mg, 0.76 mmol) disuelta en 11 mL de CH_3CN (velocidad: 7.5 $\mu\text{L}/\text{min}$), se obtiene el compuesto **70e** (23 mg, 37%) como un sólido rojo. (AcOEt/hexano 1:10); P.f. 161-162 °C; $[\alpha]_D^{20} = +267$ ($c = 0.0019$ en CHCl_3).

^1H RMN δ 12.55 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 7.68-7.65 (AA', 2H, Tol), 7.38 (ddd, $J = 8.7, 5.7$ y 3.0 Hz, 1H), 7.28-7.26 (BB', 2H, Tol), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.08 y 7.04 (AB, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

^{13}C RMN δ 159.1 (dd, $J = 246.5$ y 2.2 Hz), 155.2 (dd, $J = 255.3$ y 2.8 Hz), 154.3, 147.8,

142.6, 141.0, 138.5 (dd, $J = 8.8$ y 6.6 Hz), 132.6, 130.4 (2C), 128.5, 125.9 (2C), 123.8, 119.8, 119.3 (dd, $J = 25.3$ y 8.3 Hz), 118.2 (dd, $J = 22.0$ y 8.3 Hz), 103.8 (d, $J = 26.0$ Hz), 21.4.

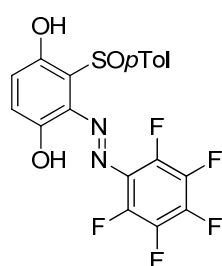
^{19}F RMN δ -115.4 (d), -128.4 (d).

EM (IE) (m/z): 388 (M^+ , 13), 372 (41), 279 (27), 250 (45), 219 (16), 183 (7), 159 (14), 141 (37), 113 (79), 91 (76).

EMAR (IE) Calculada. para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_2\text{S}$: M^+ 388.0693, encontrada 388.0680.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (243, 20695), (361, 13968), (486, 7790).

[S(S)]-2',3',4',5',6'-Pentafluoro-3,6dihidroxi-2- *p*-tolilsulfinilazobenceno (70f).



Siguiendo el **método D**, a partir de la 2,3,4,5,6-pentafluorofenilhidracina **49f** (46 mg, 0.23 mmol) disuelta en 1.9 mL de CH_3CN y la [S(S)]-**67** (114 mg, 0.46 mmol) disuelta en 10 mL de CH_3CN (velocidad: 5 $\mu\text{L}/\text{min}$) se obtiene el compuesto **70f** (67 mg, 75%) como un sólido rojo. (AcOEt/hexano 1:6); **P.f.** 161-162 °C; $[\alpha]_D^{20} = +125$ ($c = 0.0064$ en CHCl_3); **ee** = 99 % (HPLC: Columna Daicel chiralpack IA, Hexano / $i\text{PrOH}$ 90: 10, 0.5 mL /

min, 210 nm, $S_t = 14$ min, $T = 25$ °C).

^1H RMN δ 11.89 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 7.68-7.65 (AA', 2H, Tol), 7.28-7.26 (BB', 2H, Tol), 7.10 y 7.07 (AB, $J = 9.4$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

^{13}C RMN δ 154.5, 146.3, 142.6, 142.1 (dt, $J = 261$, 13.2 y 3.8 Hz), 141.5 (dddd, $J = 255$, 12.6, 8.2 y 4.4 Hz, 2C), 140.8, 138.2 (dt, $J = 246$, 13.7 y 4.4 Hz, 2C), 133.6, 130.3 (2C), 129.4, 126.0 (2C), 125.4 (td, $J = 7.7$ y 4.9 Hz), 123.5, 120.3, 21.4.

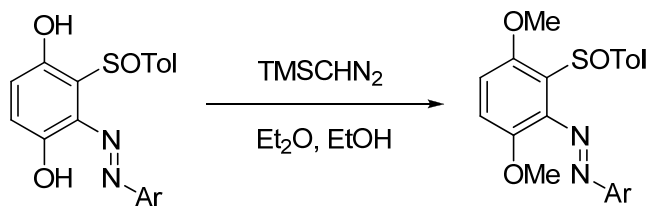
^{19}F RMN δ -147.8 y -148.0 (m, 2F), -149.3 y -149.4 (m), -160.5 y -160.7 (m, 2F).

EM (IE) (m/z): 442 (24), 426 (20), 334 (5), 304 (29), 272 (9), 211 (16), 183 (21), 139 (27), 109 (41), 91 (56).

EMAR (IE) Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_5\text{S}$: M^+ 442.0411, encontrada 442.0403.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (244, 14346), (353, 10325), (491, 5035).

Método E: Síntesis de 3,6-dimetoxi-2-*p*-tolilsulfinilazobencenos.



Sobre una disolución de [S(S)] 3,5-dihidroxi-2-*p*-tolilsulfinilazobencenos **70** (1 equiv) en Et₂O (2M) y EtOH (4M) se añade (diazometil)trimetilsilano (6-10 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante el tiempo indicado en cada caso. Se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna si es necesario (AcOEt / Hexano 1:1).

Método F. Procedimiento general para la síntesis de diazometano.²¹²²¹³

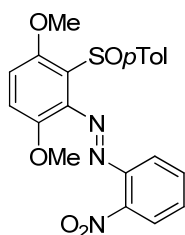
Sobre una mezcla de 168 g de hielo y 28 g (0,28 mol) de ácido sulfúrico concentrado se adiciona, bajo agitación, una disolución de N-metilurea (0,42 mol), nitrito sódico (0,42 mol) y 70 mL de agua, enfriada en un baño de hielo y sal, a tal velocidad que la temperatura de reacción no supere los 0 °C. La N-metil-N-nitrosourea precipita en el medio de reacción, se separa por filtración y se lava con 20 mL de agua fría. Rendimiento: 61%.

En un vaso de precipitados se prepara una mezcla formada por 2,8 mL de disolución acuosa de hidróxido potásico al 40% y 8,3 mL de Et₂O. Se enfría a -10 °C y se le adiciona, con agitación, la N-metil-N-nitrosourea (8,1 mmol) procurando que la temperatura de reacción no supere los 0 °C. Una vez finalizada la adición, se separan las fases en un embudo de decantación. La disolución etérea (8,3 mL, 0,6M), la cual contiene el diazometano, se almacena en un frasco de topacio con un tapón sin esmerilado y con varias lentejas de hidróxido potásico.

[S(S)]-2'-Nitrofenil- 3,6-dimetoxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno (**74a**).

²¹² F.Arndt, Organic Syntheses, Coll. Vol. II, **1943**, 461.

²¹³ F. Arndt, Organic Syntheses, Coll. Vol. II, **1943**, 165.



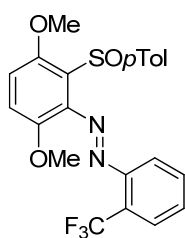
Sobre una disolución de dihidroxisulfinilazobenceno [S(S)]-**70a** (12 mg, 0.033 mmol) en Et₂O (0.5 mL) se añade una disolución de diazometano 0.6 M en Et₂O (0.55 mL, 0.33 mmol). Tras 1 semana se evapora el disolvente. El crudo de reacción se purifica por HPLC. El compuesto **74a** (10 mg, 71%) se obtiene como un aceite rojo. (AcOEt/hexano 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -700$ ($c = 0.020$ en CHCl₃);

¹H RMN (500 MHz, DMF-d₇) δ 8.20 (dd, $J = 8.2$ y 1.3 Hz, 2H), 7.98 (td, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, 1H), 7.91 (td, $J = 7.7$ y 1.3 Hz, 1H), 7.8 (dd, $J = 8.2$ y 1.3 Hz, 2H), 7.58-7.56 (AA', 2H, Tol), 7.34-7.32 (BB', 2H, Tol), 7.48 y 7.31 (AB, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, DMF-d₇) δ 152.3, 146.1, 144.3, 142.1, 133.8, 133.4, 132.4, 130.5, 129.3 (2C), 124.8 (2C), 124.2 (2C), 119.2, 117.5, 115.0, 79.2, 56.8, 56.6, 20.5.

EMAR-FAB (m/z): $[M + H]^+$ Calculada para C₂₁H₁₉N₃O₅S: 426.1124, encontrada 426.1045.

[S(S)]-2'-Trifluorometil- 3,6-dimetoxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno (74d).



Siguiendo el **método E**, a partir del azobenceno [S(S)]-**70d** (79 mg, 0.19 mmol). se obtiene el compuesto **74d** (44 mg, 60%) como un sólido naranja. Tiempo de reacción: 7 días; (AcOEt/hexano 1:1); **P.f.**: 168-169 °C; $[\alpha]_D^{20} = -760$ ($c = 0.025$ en ⁱPrOH); **ee** = 99 % (HPLC: Columna Daicel chiralpack IA, Hexano/ⁱPrOH 85:15 0.9 mL / min, 210 nm, St = 62 min, T = 25 °C).

¹H RMN δ 7.81-7.78 (dm, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.67 (dt, $J = 8.5$ y 2.5 Hz, 1H), 7.64 (dt, $J = 7.9$ y 1.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 7.6$, 1.9 y 0.8 Hz, 1H), 7.55-7.52 (AA', 2H, Tol), 7.20-7.17 (BB', 2H, Tol), 7.12 y 6.90 (AB, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

¹³C RMN δ 152.1, 149.7, 146.1, 144.5, 140.9, 139.6, 132.7, 130.8, 128.9 (2C), 128.0 (c , $J = 31.7$ Hz), 126.3 (c , $J = 5.3$ Hz, 2C), 125.0 (2C), 123.7 (c , $J = 274.1$ Hz), 117.8, 116.8, 114.1, 57.2, 56.8, 21.2.

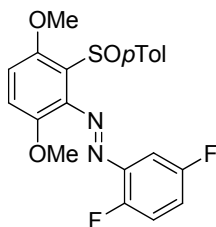
¹⁹F RMN δ -57.6 (m, 3F, CF₃).

EM (IE) (m/z): 448 (M^+ , 100), 385 (34), 341 (42), 287 (16), 243 (35), 145 (76), 91 (25).

EMAR (IE) Calculada para C₂₂H₁₉N₂O₃F₃S $[M]^+$: 448.1068, encontrada 448.1060.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (237, 15836), (277, 10739) (370, 3226), (461, 1607).

[S(S)]- 2',5'-Difluoro 3,6-dimetoxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno (74e).



Siguiendo el **método E**, a partir del azobenceno [S(S)]-**70e** (35.5 mg, 0.09 mmol) se obtiene tras columna el compuesto **nº** (18.6 mg, 50%) como un aceite naranja. Tiempo de reacción 7 días; (AcOEt/hexano 1:1); $[\alpha]_D^{20} = -948$ ($c = 0.025$ en i PrOH); ee = 99 % (HPLC: Columna Daicel chiralpack AD, Hexano/ i PrOH 85:15 0.9 mL / min, 210 nm, St = 27 min, T = 25 °C).

^1H RMN (500 MHz) δ 7.67-7.65 (AA', 2H, Tol), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.24-7.22 (BB', 2H, Tol), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.12 y 6.94 (AB, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz) δ 158.8 (dd, $J = 246.1$ y 2.3 Hz), 156.9 (dd, $J = 255.7$ y 2.3 Hz), 153.3, 147.8, 144.3, 141.1, 140.7 (dd, $J = 35.7$ y 9.6 Hz), 139.6, 129.4, 128.9 (2C), 125.3 (2C), 119.9 (dd, $J = 25.2$ y 8.2 Hz), 118.0 (dd, $J = 22.5$ y 8.7 Hz), 116.2, 116.2, 114.9, 104.8 (d, $J = 25.2$ Hz), 57.3, 56.9, 21.3.

^{19}F RMN (470.6 MHz) δ : -117.1, -127.6.

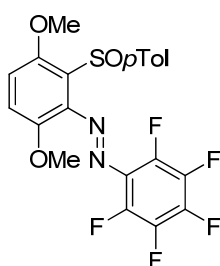
EM (IE) (m/z) : 416 (M^+ , 26), 400 (33), 309 (100), 287 (59), 244 (20), 229 (30), 201 (11), 185 (8), 129 (26), 113 (47), 91 (37).

EMAR (IE) Calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_2\text{S}$ [M] $^+$: 416.1006, encontrada 416.1001.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (229, 11687), (319, 4920), (472, 1223).

[S(S)]- 2',3',4',5',6'-Pentafluoro 3,6-dimetoxi-2-*p*-tolilsulfinilazobenceno(74f) .

Siguiendo el **método E**, a partir del azobenceno [S(S)]-**70f** (30 mg, 0.07 mmol) se obtiene el compuesto **74f** (30 mg, 90%) como un aceite naranja. Tiempo de reacción 3 días; $[\alpha]_D^{20} = -1032$ ($c = 0.025$ en i PrOH); ee = 99 % (HPLC: Columna daicel chiralpack IA, Hexano/ i PrOH 85:15 0.9 mL / min, 210 nm, St = 144 min, T = 25 °C).



^1H RMN δ 7.60-7.57 (AA', 2H, Tol), 7.25-7.22 (BB', 2H, Tol), 7.14 y

7.00 (AB, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

^{13}C RMN δ 153.3, 148.1, 144.0-143.6 y 140.7-140.4 (dm, $J = 251.2$ Hz), 143.2-143.0 y 139.8-139.4 (dm, $J = 268.2$ Hz, 2C), 139.8-139.4 y 136.5-136.0 (dm, $J = 260.0$ Hz, 2C), 139.8, 129.2, 129.0 (2C), 127.8-127.4 (m), 125.2 (2C), 125.0, 116.7, 116.3, 116.2, 57.3, 57.0, 21.2.

^{19}F RMN δ -148.8 y -149.0 (m, 2F), -150.4 y -150.6 (m), -161.5 y -161.6 (m, 2F).

EM (IE) (m/z): 470 (M^+ , 100), 454 (16), 407 (32), 363 (45), 333 (14), 287 (31), 243 (24), 198 (27), 167 (29), 139 (39), 91 (36).

EMAR (EI) Calculada. para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_5\text{S}$ [$\text{M}]^+$: 470.0724, found 470.0712.

UV (Cloroformo) [λ (nm), ϵ (l/mol·cm)]: (233, 23020), (276, 13170) (322, 4785), (483, 2304).